

World Psychiatry

Edición en Español

REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN MUNDIAL DE PSIQUIATRÍA (WPA)

Volumen 17, Número 2



2019

EDITORIAL

Función cognitiva no social y social en psicosis: interrelaciones, especificidad y enfoques innovadores
D.M. BARCH

117

ARTÍCULOS ESPECIALES

El “cerebro conectado a Internet”: cómo la Internet puede estar cambiando nuestra cognición

J. FIRTH, J. TOROUS, B. STUBBS ET AL

120

Enfermedades mentales y bienestar: una perspectiva de la regulación del afecto

J.J. GROSS, H. UUSBERG, A. UUSBERG

130

PERSPECTIVAS

Creando headspace para la atención psiquiátrica integrada a jóvenes

P. MCGORRY, J. TRETOWAN, D. RICKWOOD

140

Colegios de restablecimiento como una innovación en salud mental

R. WHITLEY, G. SHEPHERD, M. SLADE

141

Capacitación para primeros auxilios en salud mental: lecciones aprendidas de la difusión global de un programa de educación comunitaria

A.F. JORM, B.A. KITCHENER, N.J. REAVLEY

142

Nidoterapia: una intervención ambiental sistemática rentable

P. TYRER

144

FORUM - CARACTERIZACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ALTERACIÓN COGNITIVA EN ESQUIZOFRENIA

Cognición no social y social en esquizofrenia: evidencia actual y orientaciones futuras

M.F. GREEN, W.P. HORAN, J. LEE

146

COMENTARIOS

Alteración cognitiva y psicosis en esquizofrenia: ¿trastornos independientes o vinculados?

A. REICHENBERG, E. VELTHORST, M. DAVIDSON

162

El significado de las diferencias de grupo en el desempeño en pruebas cognitivas

P.M. GRANT, M.W. BEST, A.T. BECK

163

Cognición en esquizofrenia: ¿un marcador de problemas subyacentes del neurodesarrollo?

I. MELLE

164

Cognición y discapacidad en esquizofrenia: disfunciones en habilidades relacionadas con la cognición y dificultades para la toma de decisiones se suman a la morbilidad

P.D. HARVEY, M.T. STRASSNIG

165

¿Por qué no hay tratamientos aprobados para la alteración cognitiva en esquizofrenia?

R.S.E. KEEFE

167

Métodos innovadores para mejorar cognición, motivación y bienestar en esquizofrenia

B.J. SAHAKIAN, G. SAVULICH

168

La necesidad de desarrollar intervenciones personalizadas para mejorar la cognición en esquizofrenia

P. FALKAI, A. SCHMITT

170

Alteración cognitiva como un criterio diagnóstico y objetivo de tratamiento en esquizofrenia

M. DAVIDSON

171

ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN

Análisis de los efectos independientes y conjuntos de la susceptibilidad genética molecular y exposiciones ambientales en esquizofrenia: resultados del estudio EUGEI

S. GULOVSUZ, L.-K. PRIES, P. DELESPAUL ET AL

173

La eficacia específica de síntomas de medicación antidepresiva frente a terapia cognitiva conductual en el tratamiento de la depresión: resultados de un metanálisis de datos de pacientes individuales

L. BOSCHLOO, E. BEKHUIS, E.S. WEITZ ET AL

174

Psiquiatría transdiagnóstica: un análisis sistemático

P. FUSAR-POLI, M. SOLMI, N. BRONDINO ET AL

175

Eficacia de antipsicóticos orales de segunda generación a largo plazo en pacientes con esquizofrenia y trastornos relacionados: un análisis sistemático y metanálisis de comparaciones directas

T. KISHIMOTO, K. HAGI, M. NITTA ET AL

192

Eficacia de antipsicóticos orales de segunda generación a largo plazo en pacientes con esquizofrenia y trastornos relacionados: un análisis sistemático y metanálisis de comparaciones directas

T. KISHIMOTO, K. HAGI, M. NITTA ET AL

208

PUNTOS DE VISTA

El inconsciente moderno

J.A. BARGH

225

Terapia de aceptación y compromiso: hacia un modelo unificado de cambio en la conducta

S.C. HAYES

226

La necesidad de investigar más a fondo los efectos nocebo

F. BENEDETTI, E. FRISALDI, A. PIEDIMONTE

227

Enseñanzas clave aprendidas de la red global INDIGO sobre estigma y discriminación relacionados con la salud mental

G. THORNICROFT, I. BAKOLIS, S. EVANS-LACKO ET AL

229

CARTAS AL EDITOR

231

NOTICIAS DE LA WPA

239

World Psychiatry

Edición en Español

REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN MUNDIAL DE PSIQUIATRÍA (WPA)

Volumen 17, Número 2  2019

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 (Israel), N. Sartorius (Switzerland), A. Tasman (USA), S. Tyrano (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, Science Citation Index y EMBASE.



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

Función cognitiva no social y social en psicosis: interrelaciones, especificidad y enfoques innovadores

En este número de la revista, Green et al¹ presentan un panorama excelente de las alteraciones en la cognición no social y social que tienen lugar en la esquizofrenia. Plantean varias interrogantes clave que exigen más investigación teórica y metodológica.

Una de tales interrogantes es la naturaleza de la relación entre la cognición no social y social en general, y en la esquizofrenia de manera más específica. Green et al se centran en éstas como constructos separables con diferentes correlaciones psicológicas y neurológicas. Ciertamente hay amplia evidencia para las distinciones significativas entre cognición no social y social, con datos robustos sobre la participación de diferentes sistemas neurales mediante tareas que se centran más en una frente a la otra. Además, hay evidencia de que las disfunciones en la cognición no social y social explican por lo menos parte de la varianza independiente en el desenlace funcional en la esquizofrenia. Sin embargo, también hay correlaciones moderadas a fuertes entre cognición no social y social en esquizofrenia². Además, los datos fascinantes que muestran que la cognición social es mediadora, al menos en parte, de la relación entre la cognición no social y el desenlace funcional señalan que por lo menos algunas de las disfunciones en la cognición no social sirven de bloques fundamentales (u obstáculos) a la función cognitiva social, y que puede haber más sinergia en los intentos para tratar las dos disfunciones de manera simultánea que lo que antes se ha resaltado.

Este pensamiento sobre las formas en las cuales las alteraciones diferentes se interrelacionan y pueden mediar entre sí se extiende a la investigación creciente sobre la motivación expuesta por Green et al. Señalan la evidencia de que las alteraciones en la motivación o en las creencias sobre la propia capacidad para llevar a cabo con éxito determinadas funciones cognitivas pueden intervenir en parte en la relación entre la cognición no social y el funcionamiento cotidiano. Tales resultados plantean interrogantes como: ¿en qué medida vivir con alteración cognitiva reduce la motivación y crea creencias negativas? ¿Qué componentes de las alteraciones motivacionales pudieran ser independientes de las disfunciones en la función cognitiva? ¿Muestran más evidencia de eficacia las estrategias de tratamiento más integradas que atacan múltiples niveles de alteración en forma simultánea?

Una segunda cuestión es el estado de cognición en la esquizofrenia frente a las enfermedades mentales en forma más general. Green et al describen las disfunciones cognitivas como una “manifestación central” de la esquizofrenia, lo cual es central para comprender muchos aspectos de riesgo y funcionamiento cotidiano en ese trastorno. Sin embargo, estas disfunciones no son una característica central en el sentido de que sean selectivas de la esquizofrenia. Cada vez resulta más claro que muchas formas de psicopatología implican alteraciones en la cognición. Green et al señalan esto, pero se enfocan un poco más en las diferencias entre los trastornos que en las similitudes. Se podría aducir que la mayor parte de la evidencia robusta indica perfiles similares de alteración cognitiva entre trastornos que conllevan psicosis, entre ellos, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno bipolar con psicosis e incluso depresión psicótica³⁻⁵. La gravedad de estas disfunciones suele variar en diferentes enfermedades, siendo la más grave en la esquizofrenia, pero el patrón general suele ser notablemente similar^{3,4}. Además, también hay evidencia de alteración en por lo menos algunos dominios

cognitivos en otra serie de formas de psicopatología, entre ellas, depresión mayor no psicótica⁶ y trastorno por déficit de atención con hiperactividad⁷.

De hecho, se ha aducido que las alteraciones en los dominios cognitivos como la función ejecutiva, la memoria de trabajo o el control cognitivo pudieran formar un factor de riesgo más general para las enfermedades mentales, tal vez siendo parte del “factor p” de riesgo compartido para la psicopatología⁸. Si las alteraciones cognitivas, sobre todo en los dominios que se consideran decisivos para la regulación de la conducta y las emociones, son parte de un factor de riesgo más general para la psicopatología, necesitamos reevaluar su rol en el desarrollo de los trastornos psicóticos. Esto no volvería las disfunciones cognitivas menos importantes para comprender etiología, evolución o desenlace de la esquizofrenia, pero sugeriría un cambio en nuestro pensar en torno a los factores causales e intervenciones de tratamiento que puede ser mucho más ampliamente aplicable en diferentes formas de psicopatología.

Una tercera cuestión es cómo mitigar mejor las disfunciones en la cognición no social o social en la esquizofrenia. Green et al proporcionan un análisis adecuado de la literatura relevante, resaltando áreas de aspectos promisorios y de inquietud. Señalan que los enfoques de corrección han demostrado magnitudes de efecto moderadas para la mejora en los dominios social y no social, y al parecer estos últimos son los que más se benefician cuando el aleccionamiento cognitivo se acopla a rehabilitación psiquiátrica. Sin embargo, también se puede leer esta literatura de manera mucho menos positiva. Metanálisis recientes de la corrección cognitiva para la cognición no social indican magnitudes de efecto muy moderadas⁹, e incluso magnitudes de efecto de una *d* de Cohen de 0,60 o 0,70 probablemente son demasiado moderadas para tener un efecto significativo y prolongado en las vidas de individuos con esquizofrenia.

Green et al señalan características de la alteración cognitiva en la esquizofrenia que deberían conducirnos a cuestionar nuestro enfoque en tratar a individuos que ya tienen enfermedades diagnosticables o incluso síntomas prodrómicos. En concreto, la alteración cognitiva probablemente antecede al inicio de psicosis por muchos años, y puede estar presente incluso en las primeras etapas de la infancia. Es muy improbable que podamos hacer incursiones importantes en mejorar la función cognitiva en individuos cuyas trayectorias de desarrollo se han alterado por la disfunción cognitiva prolongada y que ocurre en forma temprana. Más bien, tal vez necesitemos considerar estrategias de intervención que se puedan aplicar a una edad mucho más temprana, posiblemente a partir de la infancia, a fin de ayudar a que los individuos vuelvan de nuevo a una trayectoria de desarrollo más típica que pueda evitar el tipo de alteración funcional que a menudo se asocia a la esquizofrenia.

La inquietud con tal estrategia siempre ha sido que no tenemos alguna forma suficientemente predictiva de identificar a niños que tal vez tengan riesgo de psicosis. Sin embargo, es aquí donde entra en juego la indicación de que por lo menos algunos tipos de alteración cognitiva pueden ser factores de riesgo mucho más amplios para las enfermedades mentales. Necesitamos no preocuparnos tanto con respecto a identificar a los niños que *específicamente* tienen una trayectoria de riesgo para psicosis si consideramos que las alteraciones

en los dominios como el control cognitivo, la función ejecutiva o la memoria de trabajo representan factores de riesgo más generales para las enfermedades mentales.

Todavía es absolutamente decisivo considerar los intercambios de riesgo-beneficio con factores de riesgo incluso generales. Sin embargo, si pudiésemos desarrollar estrategias no invasivas que intensifiquen estos dominios de cognición en una etapa más temprana de la infancia o la adolescencia, nos preocuparía menos si tales intervenciones tienen un efecto protector contra la psicosis específicamente, y más satisfechos con una reducción general en el riesgo de psicopatología, independientemente de su manifestación, o una mejora global en el funcionamiento, incluso entre los que todavía desarrollan enfermedades mentales.

Aunque algunos podrían considerar esta sugerencia como ingenua o no realista, aduciría que necesitamos considerar enfoques fundamentalmente innovadores para tratar o prevenir la alteración cognitiva asociada a todas las formas de enfermedad mental, ya que años de investigación y estudios innumerables sobre tratamiento aún no proporcionan vías que sean suficientemente útiles una vez que los individuos desarrollan síntomas psiquiátricos graves. Es tiempo de que comencemos a pensar en formas que están mucho más “fuera de lo común” y utilizar lo que los datos nos están diciendo sobre los orígenes del desarrollo de las disfunciones cognitivas para identificar

el momento oportuno para intervención que más probablemente genere beneficios perdurables y significativos.

Deanna M. Barch

Departments of Psychological and Brain Sciences, Psychiatry and Radiology, Washington University in St. Louis, St. Louis, MO, USA

1. Green MF, Horan WP, Lee J. *World Psychiatry* 2019;18:146-61.
2. Deckler E, Hodgins GE, Pinkham AE et al. *Front Psychiatry* 2018;9:356.
3. Hill SK, Reilly JL, Keefe RS et al. *Am J Psychiatry* 2013;170:1275-84.
4. Gold JM, Barch DM, Feuerstahler LM et al. *Schizophr Bull* (in press).
5. Reichenberg A, Harvey PD, Bowie CR et al. *Schizophr Bull* 2009;35: 1022-9.
6. National Academies of Sciences, Engineering and Medicine. *Enabling discovery, development and translation of treatments for cognitive dysfunction in depression*. Washington: National Academies of Sciences, Engineering and Medicine, 2015.
7. Pievsky MA, McGrath RE. *Arch Clin Neuropsychol* 2018;33:143-57.
8. McTeague LM, Goodkind MS, Etkin A. *J Psychiatr Res* 2016;83:37-46.
9. Revell ER, Neill JC, Harte M et al. *Schizophr Res* 2015;168:213-22.

DOI:10.1002/wps.20653

(Barch DM. Nonsocial and social cognitive function in psychosis: interrelationships, specificity and innovative approaches. World Psychiatry 2019;18:117-118)

El “cerebro conectado a Internet”: cómo la Internet puede estar cambiando nuestra cognición

Joseph Firth^{1,3}, John Torous⁴, Brendon Stubbs^{5,6}, Josh A. Firth^{7,8}, Genevieve Z. Steiner^{1,9}, Lee Smith¹⁰, Mario Alvarez-Jimenez^{3,11}, John Gleeson^{3,12}, Davy Vancampfort^{13,14}, Christopher J. Armitage^{2,15,16}, Jerome Sarris^{1,17}

¹NICM Health Research Institute, Western Sydney University, Westmead, Australia; ²Division of Psychology and Mental Health, University of Manchester, Manchester, UK; ³Centre for Youth Mental Health, University of Melbourne, Melbourne, Australia; ⁴Division of Digital Psychiatry, Department of Psychiatry, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; ⁵Department of Psychological Medicine, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK; ⁶Physiotherapy Department, South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK; ⁷Department of Zoology, Edward Grey Institute, University of Oxford, Oxford, UK; ⁸Merton College, University of Oxford, Oxford, UK; ⁹Translational Health Research Institute, Western Sydney University, Penrith, NSW, Australia; ¹⁰Cambridge Centre for Sport and Exercise Sciences, Anglia Ruskin University, Cambridge, UK; ¹¹Orygen, The National Centre of Excellence in Youth Mental Health, University of Melbourne, Melbourne, Australia; ¹²School of Psychology, Australian Catholic University, Melbourne, Australia; ¹³Department of Rehabilitation Sciences, KU Leuven, Leuven, Belgium; ¹⁴University Psychiatric Center, KU Leuven, Leuven, Belgium; ¹⁵NIHR Manchester Biomedical Research Centre, Manchester University NHS Foundation Trust, Manchester Academic Health Science Centre, Manchester, UK; ¹⁶NIHR Greater Manchester Patient Safety Translational Research Centre, Manchester, UK; ¹⁷Professorial Unit, The Melbourne Clinic, Department of Psychiatry, University of Melbourne, Australia

La repercusión de la Internet en múltiples aspectos de la sociedad moderna es evidente. Sin embargo, la influencia que puede tener en la estructura y el funcionamiento de nuestro cerebro sigue siendo un tema de investigación central. Aquí analizamos los hallazgos psicológicos, psiquiátricos y de neuroimágenes recientes para examinar varias hipótesis clave acerca de cómo la Internet puede estar modificando nuestra cognición. En concreto, exploramos cómo características únicas del mundo virtual pueden estar influyendo en: a) capacidades de atención, a medida que el flujo constantemente evolutivo de información virtual fomenta nuestra atención dividida en múltiples fuentes de medios, a expensas de la concentración sostenida; b) procesos de memoria, ya que esta fuente vasta y ubicua de información virtual comienza a cambiar la forma en que recuperamos, almacenamos e incluso valuamos el conocimiento; y c) cognición social, a medida que la capacidad para contextos sociales virtuales semeja y evoca procesos sociales de la vida real que crean una nueva interacción entre la Internet y nuestras vidas sociales, incluidos los conceptos de nosotros mismos y la autoestima. En general, la evidencia disponible indica que la Internet puede producir alteraciones agudas sostenidas en cada una de estas áreas de cognición, lo cual puede reflejarse en cambios en el cerebro. Sin embargo, una prioridad emergente para la investigación futura es determinar los efectos del uso amplio de medios virtuales sobre el desarrollo cognitivo en jóvenes, y analizar cómo esto puede diferir de los desenlaces cognitivos y el efecto que tiene sobre el cerebro el uso de la Internet en las personas de edad avanzada. Concluimos cómo se podría integrar la investigación de Internet en contextos de investigación más amplios para estudiar cómo esta nueva faceta sin precedente de la sociedad puede afectar nuestra cognición y el cerebro en el curso de la vida.

Palabras clave: Internet, cognición, atención, memoria, estructuras sociales, medios sociales, adicción, realidad virtual

(Firth J, Torous J, Stubbs B et al. The “online brain”: how the Internet may be changing our cognition. *World Psychiatry* 2019;18:119–129)

La Internet es la tecnología más generalizada y rápidamente adoptada en la historia de la humanidad. En solo décadas, el uso de Internet ha reinventado por completo las formas en las que buscamos información, consumimos medios de entretenimiento y manejamos nuestras redes y relaciones sociales. Con el advenimiento aún más reciente de teléfonos inteligentes, el acceso a Internet se ha vuelto portátil y ubicuo al grado en que la población del mundo desarrollado puede considerarse “conectada”¹⁻³.

Sin embargo, no está clara la repercusión que este nuevo canal para conexión, información, comunicación y tiempo ante pantalla está teniendo en nuestros cerebros y funcionamiento cognitivo. Antes de la Internet, un considerable conjunto de investigaciones había demostrado convincentemente que el cerebro es algo maleable a las exigencias y estímulos ambientales, sobre todo por lo que respecta a aprender nuevos procesos, gracias a su capacidad para la neuroplasticidad⁴. Se ha observado que varios escenarios inducen a cambios a largo plazo en la estructura neuronal del cerebro humano, lo que comprende adquisición de segundos idiomas⁵, aprendizaje de nuevas habilidades motrices (como malabarismos)⁶ e incluso educación formal o preparación para exámenes⁷. El uso generalizado de Internet en todo el mundo ha introducido, para muchos, la necesidad y la oportunidad de aprender infinidad de nuevas habilidades y formas de interactuar con la sociedad, lo cual podría desencadenar cambios neurales. Como un ejemplo, incluso interacciones simples con la Internet a través de la interfaz

de pantalla sensible del teléfono inteligente se ha demostrado que trae consigo alteraciones neurocognitivas sostenidas a consecuencia de cambios neurales en regiones corticales asociadas con el procesamiento sensorial y motor de la mano y el pulgar⁸. Más allá de esto, la Internet también presenta una plataforma nueva para el aprendizaje casi interminable de nueva información de procesos complejos, relevantes al mundo virtual y desconectados⁹.

Junto con los mecanismos neuroplásticos, otros factores ambientales y biológicos también pueden ocasionar cambios en la estructura y la función del cerebro, dando lugar a deterioro cognitivo¹⁰. En muestras de personas de edad avanzada, por ejemplo, hay evidencia que indica que el deterioro cognitivo relacionado con la edad puede ser en parte impulsado por un proceso de atrofia. Algunos estudios han demostrado que adoptar un estilo de vida menos participativo en el curso de la vida puede acelerar la pérdida de la función cognitiva¹¹, debido a una menor “reserva cognitiva” (capacidad del cerebro para resistir la agresión de la edad o de las enfermedades)¹². Alguna evidencia emergente indica que desconectarse de la “vida real” a favor de contextos virtuales también puede inducir cambios neurocognitivos adversos. Por ejemplo, en un estudio aleatorizado controlado (RCT) reciente¹³ se observó que la participación durante seis semanas en un juego virtual consistente en desempeñar roles produjo reducciones significativas en la sustancia gris en la corteza orbitofrontal: una región del cerebro que interviene en el control de impulsos y la toma de decisiones.

Sin embargo, en el estudio no se abordó el grado en el cual estos resultados eran específicos del juego virtual, en vez del uso de Internet general. No obstante, esto plantea la posibilidad de que diversos tipos de uso de Internet puedan afectar de manera diferente al cerebro y a los procesos cognitivos, en formas adversas lo mismo que beneficiosas. Esto puede tener especial relevancia para los cerebros en desarrollo de niños y adolescentes, pues muchos procesos cognitivos (sobre todo los que son relevantes a funciones ejecutivas superiores y cognición social) no son completamente innatos, sino más bien están muy influenciados por factores ambientales¹⁴.

Aunque está surgiendo apenas en tiempo reciente, esta posibilidad ha conducido a un conjunto importante de investigación que empíricamente investiga las múltiples vías potenciales a través de las cuales la Internet podría afectar estructura, función y desarrollo cognitivo de nuestros cerebros. Específicamente, la mayor parte de la investigación existente puede separarse en tres dominios específicos que examinan cómo la Internet está afectando: a) atención (es decir, cómo la afluencia constante de información virtual, avisos y notificaciones que compiten por nuestra atención pueden fomentar que los individuos desplacen su concentración entre múltiples flujos de medios recibidos y las consecuencias que esto puede tener para el cambio en la atención frente a las tareas de atención sostenida); b) memoria y conocimiento (es decir, el grado en el cual dependemos de la Internet como nuestro principal recurso de información, y cómo las propiedades singulares del acceso a información en línea pueden afectar la forma en que procesamos nuevas memorias y valuamos nuestro conocimiento interno); c) cognición social (junto con las consecuencias personales y sociales de enfrascarnos cada vez más en nuestras redes sociales, interacciones y posición dentro del mundo virtual).

En este análisis de lo más reciente, presentamos las principales hipótesis actuales de cómo la Internet puede alterar estos procesos cognitivos, analizando después el grado en el cual estas hipótesis son respaldadas por hallazgos recientes de la investigación psicológica, psiquiátrica y de neuroimágenes. De esta manera, agregamos la evidencia contemporánea que surge de múltiples campos de investigación para producir modelos revisados sobre cómo la Internet puede estar afectando nuestros cerebros y cognición. Además, si bien estudios hasta la fecha se han centrado solo en grupos de edad específicos, analizamos los efectos de la Internet sobre el cerebro humano durante todo el curso de la vida. En particular, exploramos cómo beneficios/desventajas potenciales de la integración amplia en Internet con los procesos cognitivos pueden diferir entre niños y adultos mayores. Por último, identificamos importantes brechas en la literatura existente y presentamos prioridades clave para la investigación futura, para minimizar los efectos nocivos de la Internet, y a la vez aprovechar al máximo esta nueva característica de nuestras sociedades para influir potencialmente en procesos neurocognitivos de una manera beneficiosa.

“DISTRACCIONES DIGITALES”: ¿UN SECUESTRO DE LA ATENCIÓN EN LA AUTOPISTA DE LA INFORMACIÓN?

¿De qué manera la Internet capta y sostiene nuestra atención?

La Internet consume una considerable parte de nuestra atención en forma cotidiana. La gran mayoría de los adultos se conecta todos los días, y más de una cuarta parte refiere estar conectados “casi constantemente”²². Dentro de esto, uno de cada cinco adultos estadounidenses ahora son usuarios de Internet “solo con teléfono

inteligente”²¹. Lo que es importante, la introducción de estos dispositivos móviles habilitados para Internet también ha reducido la “división digital” previamente experimentada por países de bajos y medianos ingresos¹⁵. La cantidad y frecuencia de uso de Internet es incluso más acentuada entre personas más jóvenes. La mayoría de los adultos en la actualidad atestigüó el inicio de la transición de las sociedades “sin Internet” a “Internet en todas partes”. Sin embargo, las generaciones más jóvenes (llamadas “nativos digitales”¹⁶) han crecido completamente dentro de un “mundo conectado”, sobre todo en países desarrollados. En consecuencia, los nativos digitales suelen ser los primeros en adoptar nuevas tecnologías virtuales a medida que surgen¹⁶, e interactúan bastante con todas las características existentes de la Internet. Por ejemplo, un 95% de adolescentes estadounidenses tienen acceso a un teléfono inteligente y un 45% está conectado “casi constantemente”²³.

Múltiples factores están impulsando la captación rápida y el uso extenso de tecnologías habilitadas para Internet en todo el mundo. Esto se debe en parte a que la Internet está siendo inevitable, ubicua y un aspecto muy funcional de la vida moderna. Por ejemplo, el uso de Internet ahora está profundamente vinculado con educación, viajes, socialización, comercio y la mayoría de los centros de trabajo. Junto con los usos pragmáticos, la Internet también ofrece una serie interminable de actividades recreativas y de entretenimiento, a través de emisiones multimedia, libros electrónicos, videos, transmisión de películas y juego. Sin embargo, la capacidad de la Internet para captar y mantener la atención no solo se debe a la calidad del contenido de los medios disponible en línea. Más bien, también es impulsada por el diseño subyacente y la presentación del mundo virtual. Uno de estos ejemplos es el “mecanismo de atracción” autoevolutivo según el cual, aspectos de la Internet que no logran captar la atención rápidamente son ahogados en el mar de información nueva, mientras que los aspectos exitosos de los anuncios, artículos, aplicaciones o lo que logre captar nuestra atención (incluso de manera superficial) son objeto de acceso (a través de activaciones del cursor y de desplazamiento) notados (a través de compartirlos en línea) y subsiguientemente proliferados y ampliados. Junto con esto, las principales compañías de tecnología han sido acusadas de aprovechar al máximo de manera intencional el potencial adictivo de Internet, al estudiar, evaluar y refinar los aspectos de sus sitios web y aplicaciones (“apps”) que captan la atención para promover niveles extremadamente altos de participación, sin que les preocupe el bienestar del usuario¹⁷.

Además, aun cuando no se utilice la Internet para un propósito específico, los teléfonos inteligentes han introducido conductas generalizadas y habituales de “verificación”, caracterizadas por inspecciones rápidas pero frecuentes del dispositivo para la información que llega de noticias, medios sociales o contactos personales¹⁸. Se considera que estos hábitos son el resultado del reforzamiento de la conducta por “recompensas de información” que son recibidas de inmediato al revisar el dispositivo¹⁹, que potencialmente involucra al sistema dopaminérgico córtico-estriatal debido a su naturaleza fácilmente disponible²⁰. El esquema de reforzamiento de cociente variable inherente a la verificación del dispositivo puede perpetuar más estas conductas compulsivas²¹.

Consecuencias cognitivas de la Internet acaparadora de atención

El potencial sin precedente de la Internet para captar nuestra atención plantea una necesidad urgente de comprender la reper-

cusión que esto puede tener en nuestros procesos cognitivos y bienestar. Ya los proveedores de educación están comenzando a percibir efectos perjudiciales de la Internet sobre la atención de los niños, y más del 85% de los maestros apoya la afirmación de que las tecnologías digitales “actuales” están creando una generación que fácilmente se distrae²². La hipótesis primaria sobre cómo la Internet afecta nuestras capacidades de atención es a través de hiperenlaces, notificaciones y avisos que proporcionan una transmisión ilimitada de diferentes formas de medios digitales, fomentando de esta manera la interacción con múltiples estímulos simultáneos, pero solo a un nivel superficial, en un patrón de conducta denominado “multitarea en medios”^{23,24}.

El estudio seminal por Ophir et al²³ fue uno de los primeros en explorar el efecto sostenido de multitarea en medios sobre las capacidades cognitivas. Este fue un estudio transversal de individuos que se enfrascaban en multitareas “intensas” (es decir, frecuentes y amplias) en medios en comparación con los que no lo hacían. Las pruebas cognitivas de los dos grupos produjeron el hallazgo entonces sorprendente de que los que se enfrascaban en multitareas en medios de manera intensa se desempeñaban peor en pruebas de cambio de tareas que sus contrapartes, contrario a la expectativa de los autores de que la “práctica adicional” que proporcionaba las frecuentes multitareas en medios conferirían una ventaja cognitiva en contextos de cambio de tarea. La inspección más detallada de los hallazgos indicó que la capacidad de cambio de tarea impedida en individuos con multitareas intensas en medios se debía a más susceptibilidad a la distracción de estímulos ambientales y relevantes²³.

A partir de estos hallazgos iniciales, los efectos de multitareas en medios sobre la cognición han sido objeto de escrutinio creciente, dado que las formas cada vez más diversas de entretenimiento y actividades disponibles a través del mundo virtual pueden aumentar nuestras capacidades (y tentación) de enfrascarnos en multitareas en medios²⁵, incluso en dispositivos simples. Por ejemplo, Yeykelis et al²⁶ midieron multitareas en medios realizadas por participantes en tres diferentes tipos de contenido de medios virtuales mientras utilizaban solo un dispositivo (computadores portátiles) y encontraron que los cambios ocurrían con una frecuencia de cada 19 segundos, y un 75% de todo el contenido en pantalla era visualizado durante menos de un minuto. Las medidas de conductancia de la piel durante el estudio encontraron que la activación aumentaba en los segundos que culminaban en el cambio de medio, alcanzando un punto máximo en el momento del cambio, seguido de una disminución después de esto²⁶. Esto indica que la tendencia a alternar entre diferentes ventanas de computadora, abrir nuevos hiperenlaces y llevar a cabo nuevas búsquedas podría estar impulsada por el carácter fácilmente disponible de las recompensas informacionales, que potencialmente esperan en la transmisión de medios sin supervisión. En apoyo a esto, el estudio también demostró que, si bien el cambio del contenido relacionado con el trabajo al entretenimiento se asoció a un aumento de la activación en anticipación al cambio, no hubo una espiga de activación anticipatoria asociada a los cambios del contenido de entretenimiento a trabajo²⁶.

La inquietud creciente en torno a la cantidad cada vez mayor de multitareas en medios con la difusión del acceso a Internet ubicuo ha dado lugar a más estudios empíricos. Estos han producido hallazgos conflictivos, y algunos no han encontrado algún efecto adverso sobre la atención²⁷, en tanto que otros indican que las multitareas en medios pueden incluso vincularse a un aumento en el desempeño de otros aspectos de la cognición, como la integración multisensorial²⁸.

No obstante, la literatura en conjunto parece indicar que quienes se enfrascan en multitareas en medios con frecuencia y en grados considerables en sus vidas cotidianas tienen peor desempeño en diversas tareas cognitivas que quienes no lo hacen, sobre todo por lo que respecta a la atención sostenida²⁵.

Estudios por imágenes han esclarecido las diferencias neurales que pueden contribuir a estas disfunciones cognitivas. Desde el punto de vista funcional, quienes se enfrascan en multitareas en medios de manera intensa tienen peor desempeño en tareas de atención distraída, aun cuando muestren mayor actividad en regiones prefrontales derechas²⁹. Y dado que las regiones prefrontales derechas suelen activarse en respuesta a estímulos distractores, los incrementos observados en el reclutamiento de estas regiones junto con el desempeño deficiente indican que las personas con intensas multitareas en medios requieren más esfuerzo cognitivo para mantener la concentración cuando se las ven ante estímulos distractores²⁹. Desde el punto de vista estructural, los altos niveles de uso de Internet³⁰ y de intensa multitarea en medios³¹ se relacionan con una disminución de la sustancia gris en regiones prefrontales asociada a mantener los objetivos frente a distracción (como el polo frontal derecho y la corteza cingulada anterior). Sin embargo, los hallazgos hasta la fecha deben interpretarse con cautela, pues varios factores de confusión pueden estar afectando los resultados de estos estudios por imágenes transversales. Aunque persisten las diferencias cuando se efectúa el control con respecto al uso general de medios digitales y otros factores de confusión simples (edad, género, etc.), se necesita más investigación para analizar si las diferencias neurales observadas son específicamente atribuidas a la realización intensa o leve de multitareas en medio, o de hecho se deben a diferencias más amplias en el estilo de vida entre los dos grupos.

Dada la cantidad de tiempo que las personas ahora invierten en multitareas en medios a través de los dispositivos digitales personales, cada vez es más relevante considerar no solo cambios sostenidos que surgen en quienes se enfrascan en gran cantidad de multitareas en medios, sino también los efectos agudos y de las capacidades cognitivas inmediatas. Un metanálisis de 41 estudios demostró que enfrascarse en multitareas se asociaba a un desempeño significativamente más deficiente en la cognición global, con una magnitud de efecto moderada a grande (d de Cohen = -0,71, IC del 95%: -0,86 a -0,57). Esto se ha confirmado en estudios más recientes, que muestran además que incluso enfrascarse a corto plazo en un entorno virtual con muchos hipervínculos (es decir, compra en línea durante 15 minutos) reduce el alcance de la atención por un tiempo sostenido después de desconectarse, mientras que leer una revista no produce estas disfunciones³².

En general, la evidencia disponible indica fuertemente que enfrascarse en multitareas a través de medios digitales no mejora nuestro desempeño en múltiples tareas en otros contextos, y de hecho parece disminuir esta capacidad cognitiva al reducir nuestra capacidad para ignorar las distracciones recibidas. Gran parte de las investigaciones de multitareas hasta ahora se han centrado en las computadoras personales. Sin embargo, las tecnologías de teléfonos inteligentes pueden incluso fomentar que las personas se enfrascen en multitareas en medios a través de altas tasas de avisos recibidos provenientes de mensajes de correo electrónico, mensajes directos y notificaciones de medios sociales que ocurren mientras se usa y no se usa el dispositivo. En consecuencia, junto con determinadas consecuencias a largo plazo de multitareas en medios, la investigación futura debería analizar cómo las multitareas constantes que hacen posibles los dispositivos móviles habilitados para Internet

pueden afectar el funcionamiento cotidiano a través de efectos agudos pero de gran frecuencia.

Además, los efectos inmediatos y crónicos de multitareas en medios están relativamente inexplorados en niños y adolescentes, que son los principales usuarios de estas tecnologías³³ y están en una fase de desarrollo que es crucial para refinar mayores capacidades cognitivas¹⁴. El primer estudio longitudinal de multitareas en medios en personas jóvenes recientemente encontró que las conductas multitarea frecuentes predicen el desarrollo de déficit de atención específicamente en adolescentes en etapa temprana, pero no en adolescentes mayores³⁴. Asimismo, las considerables multitareas en medios durante la infancia y la adolescencia podrían también repercutir negativamente en el desarrollo cognitivo a través de medios indirectos, al reducir la participación en actividades académicas y sociales, y al interferir en el sueño³⁵ o reducir la oportunidad de enfrascarse en pensamiento creativo^{36,37}. Desde luego se necesita más investigación para medir adecuadamente los efectos del uso ubicuo de computadoras en el desarrollo cognitivo de los niños, y encontrar formas prácticas de mitigar cualquier efecto nocivo que esto pueda tener.

“IFORMACIÓN”: RESPUESTAS NEUROCOGNITIVAS A LA RECOPIACIÓN DE INFORMACIÓN EN LÍNEA

La Internet y la memoria transactiva

En respuesta a la pregunta “¿cómo ha modificado la Internet su vida?”, algunas respuestas comunes son encontrar nuevos amigos, renovar amigos antiguos, estudiar en línea, encontrar relaciones románticas, aumentar las oportunidades de trabajo, comprar y viajar³⁸. Sin embargo, la respuesta más común es que las personas afirman que la Internet ha “modificado la forma en la cual tienen acceso a la información”³⁸. De hecho, por primera vez en la historia de la humanidad, la mayoría de las personas que vive en los países desarrollados tienen acceso a casi toda la información factual disponible literalmente al alcance de su mano.

Junto con las ventajas evidentes, esta situación singular también introduce la posibilidad de que la Internet finalmente niegue o reemplace la necesidad de determinados sistemas de memoria humana, sobre todo para aspectos de “memoria semántica” (es decir, memoria de hechos), los cuales son un poco independientes de otros tipos de memoria en el cerebro humano³⁹. Una indicio inicial de que la recopilación de información afecta procesos de memoria típicos fue proporcionado por Sparrow et al⁴⁰, quienes demostraron que la capacidad para tener acceso a información en línea hacía que las personas tuvieran más probabilidades de recordar dónde se podrían obtener estos hechos más que los hechos en sí, lo que indica que las personas rápidamente se vuelven dependientes de la Internet para extraer información.

Se podría aducir que esto no es específico de Internet, sino más bien solo un ejemplo de que el mundo virtual actúa como una forma de memoria externa o “memoria transactiva”^{40,41}. La memoria transactiva ha sido una parte integral de las sociedades humanas durante milenios, y alude al proceso mediante el cual las personas optan por obtener información para otros individuos dentro de sus familias, comunidades, etc., de manera que puedan solo recordar el origen del conocimiento, más que tratar de almacenar toda esta información en sí mismas⁴¹. Aunque beneficioso a nivel de grupo, el uso de sistemas de memoria transactiva reduce la capacidad de un individuo para recordar los aspectos específi-

cos de la información almacenada en forma externa⁴². Esto puede deberse a que los individuos que utilizan memoria transactiva para “descarga cognitiva” implícitamente están reduciendo su asignación de recursos cognitivos a recordar esta información, ya que saben que esta estará disponible para referencia futura externamente. Este fenómeno se ha demostrado en múltiples contextos, que incluyen los de trabajo en equipo⁴³ y otras tecnologías “no Internet” (por ejemplo, la fotografía que reduce las memorias de los individuos de los objetos que fotografiaron)⁴⁴.

Sin embargo, se está volviendo cada vez más evidente que la Internet realmente plantea algo del todo nuevo y distinto de los sistemas de memoria transactiva previos^{45,46}. Es crucial que la Internet parezca desviar el aspecto “transaccional” que es inherente a otras formas de descarga cognitiva de dos maneras. En primer lugar, la Internet no impone ninguna responsabilidad al usuario para retener información específica para que otros la obtengan (como típicamente se requeriría en sociedades humanas)⁴⁵. En segundo lugar, a diferencia de otros almacenamientos de memoria transactiva, la Internet actúa como una sola entidad que interviene en mantener y recuperar virtualmente toda la información factual y, por tanto, no requiere que los individuos recuerden cuál información exacta se está almacenando externamente, o incluso dónde está situada. De esta manera, la Internet se está convirtiendo en un “estímulo supernormal”⁴⁶ para la memoria transactiva, lo que hace que otras opciones de descarga cognitiva (como libros, amigos, comunidad) se vuelvan redundantes, ya que son superados por las nuevas capacidades para el almacenamiento de información externa y recuperación que hace posible la Internet.

¿De qué manera un estímulo supernormal interactúa con la cognición normal?

Lamentablemente, los métodos rápidos de adquisición y disponibilidad constante de información que proporciona la Internet no necesariamente conducen a un mejor uso de la información obtenida. Por ejemplo, en un estudio experimental⁴⁷ se encontró que individuos a los que se daban instrucciones para buscar información específica en Internet llevaban a cabo más rápidamente la tarea de recopilar información que los que utilizaban enciclopedias impresas, pero después tenían menos capacidad para recordar la información con exactitud.

Durante las tareas de recopilación de información a través de Internet y enciclopedias se utilizaron imágenes de resonancia magnética funcional para analizar la activación de los flujos ventral y dorsal. A estas regiones se les designa como los flujos de “qué” y “dónde”, debido a sus funciones señaladas para almacenar el contenido específico (flujo ventral) o la ubicación externa (flujo dorsal) de la información recibida⁴⁷. Aunque no hubo diferencia en la activación del flujo dorsal, los resultados demostraron que el recuerdo más deficiente de la información buscada en Internet en comparación con el aprendizaje basado en enciclopedia se asociaba a una menor activación del flujo ventral (“qué”) durante la recopilación de información en línea. Estos hallazgos respaldan también la posibilidad, inicialmente planteada por Sparrow et al⁴⁰, de que la recopilación de información en línea, aunque es más rápida, puede no reclutar en grado suficiente regiones del cerebro para almacenar la información a largo plazo.

El potencial de búsqueda en línea para producir un efecto sostenido sobre nuestros procesos cognitivos se ha investigado en una serie de estudios en que se analizan cambios previos y posteriores a

un paradigma de aleccionamiento de búsqueda en Internet durante seis días. En estos estudios, a adultos jóvenes se les dio una hora por día de tareas de búsqueda en Internet, y se llevó a cabo una serie de evaluaciones cognitivas y mediante neuroimágenes antes y después del aleccionamiento. Los resultados demostraron que la capacitación en búsqueda de Internet durante seis días reducía la homogeneidad regional y la conectividad funcional de áreas del cerebro que intervienen en la formación de la memoria a largo plazo y la recuperación (por ejemplo, circunvolución temporal)⁴⁸. Esto indica que depender de la búsqueda en línea puede impedir la recuperación de la memoria al reducir la conectividad funcional y la sincronización de regiones del cerebro asociadas⁴⁸. Asimismo, al presentárseles nuevas preguntas después de los seis días, el entrenamiento había aumentado los impulsos autonotificados de los participantes hacia el empleo de la Internet para dar respuestas a estas preguntas, lo cual se reflejó en un reclutamiento de las regiones prefrontales del cerebro requeridas para el control de la conducta e impulsos⁴⁹. Este aumento en la propensión a basarse en búsquedas de Internet para recopilar nueva información se ha reproducido en estudios subsiguientes⁵⁰, y es congruente con la naturaleza del “estímulo supernormal” de la Internet, lo que potencialmente indica que la recopilación de información en línea rápidamente prepara a las personas para volverse dependiente de esta herramienta cuando se las ven ante problemas conocidos.

Sin embargo, pese a los posibles efectos adversos sobre la memoria “desconectada” regular, el aleccionamiento durante seis días permitió a las personas ser más eficientes en el uso de Internet para recuperar información, pues los participantes adquirieron más velocidad en las tareas de búsqueda, sin pérdida de la precisión⁵¹. Las tareas de búsqueda también produjeron incrementos en la integridad de la sustancia blanca de los tractos de fibras que conectan los lóbulos frontal, occipital, parietal y temporal, en un grado significativamente mayor que la condición de control sin búsqueda⁵². En otros estudios, la descarga cognitiva a través de dispositivos digitales también ha mejorado la capacidad de las personas para centrarse en aspectos que no son inmediatamente recuperables y por tanto recuerdan mejor éstos en el futuro⁵³.

Estos hallazgos parecen respaldar las hipótesis emergentes de que depender de la Internet para el almacenamiento de memoria factual puede de hecho producir beneficio cognitivo en otras áreas, tal vez al “liberar” recursos cognitivos⁵⁴, y de esta manera nos permite utilizar nuestras capacidades cognitivas recién disponibles para tareas más ambiciosas de lo que antes era posible⁴⁵. Los investigadores que preconizan este punto de vista han apuntado a múltiples dominios de conducta humana colectiva que ya se han transformado por la provisión de memoria transactiva de la Internet como educación, periodismo e incluso aspectos académicos⁵⁵. A medida que las tecnologías virtuales continúen avanzando (sobre todo con respecto a “dispositivos portables”, es concebible que los beneficios de la Internet en el desempeño, que ya son visibles a nivel de la sociedad, pudieran finalmente integrarse en los individuos mismos, permitiendo nuevas alturas en la función cognitiva⁵⁶.

Sin embargo, lamentablemente, un hallazgo más aleccionador con respecto a la posibilidad inmediata de acceso ubicuo a Internet que permite nuevas alturas de la inteligencia humana es proporcionado por Barr et al⁵⁷, quienes observaron que pensadores analíticos, con mayores capacidades cognitivas, realmente utilizaban su teléfono inteligente menos para memoria transactiva en las situaciones cotidianas que individuos con estilos de pensamiento no analíticos. Además, el uso reducido del teléfono inteligente en pensadores analíticos frente a no analíticos fue específico de bús-

queda de información en línea, sin diferencias en los usos de medios sociales o de entretenimiento, lo que indica que las diferencias probablemente se deben a que la Internet aumenta la “tacañería cognitiva” entre pensadores menos analíticos⁵⁷.

Junto con esto, la dependencia creciente en la Internet para información puede causar que los individuos “borren las líneas” entre sus propias capacidades y sus dispositivos⁵⁸. En una serie de experimentos, Fisher et al⁵⁹ investigaron cómo la Internet influye en nuestro conocimiento autopercibido. Los resultados demostraron que la búsqueda en línea incrementa nuestro sentido de cuánto sabemos, aun cuando la ilusión del autoconocimiento sea solo percibida para los dominios en los cuales la Internet puede “llenar los vacíos” para nosotros. Los experimentos también demostraron con cuánta rapidez los individuos interiorizaban el conocimiento externo de Internet como propio, ya que incluso inmediatamente después de utilizar la Internet para responder a preguntas de tareas, los participantes atribuían sus mayores explicaciones de calidad a “más actividad cerebral”. Estudios más recientes han demostrado que las ilusiones de autoconocimiento similarmente persisten cuando se utilizan teléfonos inteligentes para recuperar información en línea⁵⁸. A medida que los individuos se vuelven cada vez más conectados con sus dispositivos digitales personales (que también siempre están accesibles), parece inevitable que la distinción entre las capacidades propias y de Internet serán cada vez más elusivas, lo que potencialmente crea una ilusión constante de “mayor conocimiento que el real” entre grandes porciones de la población.

En general, la Internet claramente puede proporcionar un “superestímulo” para la memoria transactiva, que ya está modificando la forma en que almacenamos, recuperamos e incluso valuamos el conocimiento. Sin embargo, con las fuentes de información en línea populares como Google y Wikipedia que tienen menos de 20 años de antigüedad, en la actualidad no es posible verificar cómo esto realmente se refleje en cambios a largo plazo en la estructura y función del cerebro humano. No obstante, nuestra conexión constante con el mundo virtual a través de dispositivos personales (es decir, teléfonos inteligentes), junto con el potencial emergente para la integración más directa a través de dispositivos portables, ciertamente indica que vamos a depender más de la Internet para la información factual a medida que pase el tiempo. Asimismo, mientras que los estudios antes descritos se han centrado en conocimiento factual, la Internet también ahora se está volviendo un superestímulo para información espacial (al proporcionar acceso constante a mapas virtuales y sistema de posicionamiento global). Dado que la memoria espacial es un poco independiente de la memoria semántica en el cerebro humano⁶⁰, en investigación adicional se ha de investigar la multitud de formas en las cuales el uso amplio de estos sistemas de memoria externa puede reducir, intensificar o modificar nuestras capacidades cognitivas.

REDES SOCIALES VIRTUALES: ¿CONEXIONES DEFECTUOSAS O DICOTOMÍA FALSA?

Sociabilidad humana en el mundo virtual

Las relaciones sociales y tener una sensación de conexión son factores importantes que determinan la felicidad y el alivio del estrés^{61,62}, el bienestar mental y físico^{63,64} e incluso la mortalidad⁶⁵. Durante la última década, la proporción de las interacciones sociales de un individuo que tiene lugar en línea dentro de los sitios

de redes sociales (por ejemplo, Facebook, Instagram, Twitter) ha crecido en forma espectacular^{66,67}, y nuestra conexión con estos sitios ahora está firmemente mezclada con el mundo no virtual. Las implicaciones de esto en la vida real tal vez se evidencian mejor por el papel decisivo que los medios sociales han desempeñado en múltiples asuntos globales, entre ellos, al parecer iniciar y precipitar los disturbios *London Riots*, el movimiento *Occupy*⁶⁸, e incluso la Primavera Árabe⁶⁹, junto con influir potencialmente en los resultados del referendo de la Unión Europea en Reino Unido (“Brexit”)⁷⁰ y las elecciones de Estados Unidos de 2016⁷¹. Claramente, comprender el cambio de las interacciones en la vida real al entorno social virtual (y viceversa) tiene importancia en casi todos los aspectos de las vidas de las personas.

Nuestras motivaciones hacia el uso de los medios sociales son ampliamente similares a los deseos instintivos subyacentes a las interacciones sociales de la “vida real”, pues las personas son atraídas a la sociabilidad en línea para intercambiar información e ideas, y para obtener apoyo social y amistades⁷². Sin embargo, es un tema de debate desde principios de siglo el si estas interacciones virtuales comprometen o no al cerebro humano en formas análogas a la socialización en la vida real⁷³. Si bien sería muy beneficioso que los sitios de medios sociales pudieran satisfacer las necesidades humanas implícitas para la conexión social, puede ser que la distinción entre las redes virtuales y no virtuales sea tan importante que dominios cognitivos completamente diferentes intervengan en navegar en estos entornos diferentes^{74,75}.

¿Cómo afecta el entorno virtual a nuestras estructuras sociales fundamentales?

Para investigar las correlaciones de neuroimágenes de redes virtuales y virtuales, el estudio original realizado por Kanai et al⁷⁴ reunió el tamaño de la red social en la vida real, la sociabilidad virtual (es decir, amigos de Facebook) e imágenes de resonancia magnética de 125 participantes. Los resultados demostraron que el tamaño de la red social en la vida real lo mismo que el número de amigos en Facebook se asociaba en grado significativo al volumen de la amígdala. Dado que previamente se ha establecido que esta es una región cerebral clave para la cognición social y el tamaño de la red social⁷⁶, estos resultados plantean un argumento potente para la imbricación entre la sociabilidad virtual y no virtual en el cerebro humano.

Sin embargo, estos autores también descubrieron que los volúmenes de sustancia gris de otras regiones del cerebro (específicamente, regiones posteriores de la circunvolución temporal media y el surco temporal superior, y la corteza entorrinal derecha) eran previstas por los números de amigos en Facebook de los participantes, pero no tenía relación con las redes sociales en la vida real. Esto indica que determinados aspectos singulares de los medios sociales implican aspectos del cerebro que no son centrales en los contextos sociales de la “vida real”. Por ejemplo, la tendencia de las redes virtuales a alentarnos a mantener muchas conexiones sociales débiles, que implican miles de pares cara-nombre, podría requerir altas capacidades de memoria asociativa, lo cual no suele ser lo que se requiere en las redes de la vida real (ya que estas constan de menos relaciones pero más familiares)⁷⁴. Dado que la formación de memoria asociativa para pares cara-nombre involucra la corteza entorrinal derecha^{71,78}, esto pudiera explicar la relación exclusiva que esta región tiene con el tamaño de la red social en línea (pero no en la vida real)⁷⁴.

De hecho, una diferencia clave que puede separar cómo el cerebro maneja las redes sociales virtuales y no virtuales es la capacidad singular que proporciona la Internet a las personas para mantener e interactuar simultáneamente con millones de “amistades”^{79,80}. Las pruebas empíricas de esta hipótesis son un campo muy fructífero de investigación derivada de investigación de las similitudes y diferencias fundamentales entre estos dos mundos sociales a un nivel biológico⁶⁶. Cuando se define “amistades” en un contexto amplio (personas que mantienen contacto y comparten un vínculo emocional)⁶⁶ los patrones son prominentes a través de una gama diversa de redes sociales de la vida real: a) el individuo promedio tiene alrededor de 150 “amistades” (pero esto es muy variable entre los individuos); y b) esto está constituido por cinco capas jerárquicas, que constan de compañeros primarios, relaciones íntimas, mejores amigos, amigos cercanos y todos los amigos, cada uno de los cuales sigue una proporción de escala de tamaño de alrededor de tres (es decir, cada capa acumulada es tres veces mayor que la última) y por tanto tiene tamaños promedio establecidos (acumulativo/inclusivo) de 1,5, 5, 15, 50 y 150, respectivamente⁶⁶. Los patrones del número promedio de 150 conexiones de amistades totales y los tamaños de escala de las cinco capas jerárquicas de relaciones que constituyen esto, se ha encontrado a través de regiones y períodos de tiempo con diversas organizaciones humanas, que fluctúan desde las sociedades de cazadores-recolectores^{81,82} y poblaciones de pueblos históricos⁸³, ejércitos⁶⁶, campos residenciales⁸⁴, hasta redes personales de europeos modernos⁸⁵.

Por consiguiente, dado el potencial sin precedente que las redes sociales virtuales permiten por lo que respecta al número de conexiones, y los contextos diversos en que estas pueden tener lugar^{79,80}, es imaginable que este entorno extraordinario pueda permitir que se pasen por alto estos dos aspectos aparentemente establecidos de las redes sociales de la vida real. Sin embargo, hallazgos recientes han confirmado que las conexiones de amistades entre usuarios, publicar pautas e intercambios en Twitter, Facebook, e incluso en plataformas de juego virtual, todos indican un número promedio similar de amistades generales (alrededor de 150, pese a la distorsión), junto con el mantenimiento de las mismas magnitudes de escala de la estructura jerárquica de las capas de amistades distintas (según se determina por los intercambios de comunicación recíprocos)⁸⁶⁻⁸⁹. Por consiguiente, aun dentro de los dominios singulares de las redes sociales virtuales, las operaciones más fundamentales de las redes sociales humanas al parecer se mantienen relativamente sin cambio^{88,89}. Así, es muy concebible que las conexiones sociales formadas en el mundo virtual sean procesadas de maneras similares a las del mundo no virtual, y por tanto tienen gran potencial de transferirse desde la Internet para dar forma a la sociabilidad en la “vida real”, lo que incluye nuestras interacciones sociales y nuestras percepciones de las jerarquías sociales, en formas que no están restringidas al contexto de la Internet.

Las fuerzas impulsoras que sostienen las pautas estructurales establecidas de redes sociales, aun cuando afronten el potencial conectivo inmenso del mundo virtual, pueden explicarse ampliamente por dos mecanismos superpuestos. En primer lugar, las restricciones a la cognición social en el cerebro humano parecen transmitirse a través de contextos sociales⁶⁶. Por ejemplo, los seres humanos tienen dificultades para interactuar entrañablemente con más de tres individuos en forma simultánea en la vida real, y esta restricción a la atención también parece aplicar a la Internet^{90,91}. Esta evidencia está de acuerdo con la hipótesis de que superar las restricciones cognitivas a las relaciones sociales puede ser difícil aun cuando la tecnología brinde oportunidades no naturales para hacerlo⁸⁸.

El segundo factor que impulsa los límites establecidos a la actividad social es que factores subyacentes simples pueden producir restricciones sociales, aun dentro de contextos virtuales. Muy evidentemente, la inversión en relaciones sociales es limitada por restricciones de tiempo, y esto puede contribuir a las pautas establecidas de número y tipo de conexiones sociales^{93,94}. En congruencia con esto, análisis a través de diversos contextos sociales han demostrado que limitaciones temporales rigen el número de interacciones sociales en que los individuos participan, y cómo se distribuyen éstas en diferentes clases de relaciones^{93,94}. De nuevo, estas tasas de interacción general se mantienen similares en las redes sociales virtuales^{87,88}.

La posibilidad de que los parámetros sobre las redes sociales (virtuales o no virtuales) estén determinados por factores fundamentales básicos está respaldada además por investigación que muestra que también existen estructuras similares en sistemas sociales más simples, como las sociedades de animales^{66,95}. Por ejemplo, las magnitudes y la escala de las capas de “amistad” jerárquicas observadas en redes humanas virtuales y no virtuales también se observan en delfines, elefantes y varias especies de primates⁹⁶, y los fenómenos de humanos que aumentan el número y fortaleza de sus conexiones en redes sociales después de la muerte de un amigo en Facebook⁹⁷ también se observa en aves silvestres, que muestran regulación al alza compensadora de sus conexiones en sus redes sociales al experimentar la pérdida de un compañero social⁹⁸.

Investigación que muestra que las regiones cerebrales que preciden variación individual en el tamaño de la red social en humanos también lo hacen para macacos, respalda la idea de que capacidades cognitivas limitadas rigen nuestras estructuras sociales⁹⁹. Puede encontrarse apoyo sólido a los factores subyacentes simples (como tiempo) que rigen nuestros patrones generales de interacciones sociales en estudios que demuestran que sistemas completamente simulados en computadora reproducen algunas de las complejidades evidentes de las redes sociales humanas, incluso bajo reglas relativamente simples^{100,101}. Son ejemplos los modelos basados en agente que generan estructuras de capas sociales similares a las humanas cuando se define la sociabilidad como limitada en tiempo¹⁰⁰.

En vista de la evidencia actual con respecto a cómo la Internet puede haber afectado el pensamiento en torno a las redes sociales, es innegable que el entorno virtual plantea un potencial único y contexto para la actividad social^{79,80,102,103}, lo que puede invocar algunos procesos cognitivos no idénticos y regiones del cerebro en comparación con el mundo no virtual^{74,75}. No obstante, además de estas diferencias de escala comparativamente finas, al parecer nuestros cerebros procesan las redes sociales virtuales y no virtuales en formas sorprendentemente similares, según se demuestra por las capacidades cognitivas compartidas y factores subyacentes simples que finalmente rigen su estructura fundamental^{87,88}. En consecuencia, el mundo social virtual tiene implicaciones muy significativas no solo para medir y comprender la sociabilidad humana, sino también para determinar los desenlaces de procesos sociales en diversos aspectos en la vida.

Respuestas cognitivas sociales al mundo social virtual

Dada la evidencia antes señalada, una metáfora apropiada para la relación entre la sociabilidad virtual y en la vida real podría ser “un nuevo campo de juego para el mismo juego”. Aun más allá de

la estructura fundamental, investigación emergente indica que las respuestas neurocognitivas a las incidencias sociales virtuales son similares a las de interacciones en la vida real. Por ejemplo, ser rechazado en Internet se ha demostrado que aumenta la actividad en regiones del cerebro que están muy vinculadas con la cognición social y el rechazo en la vida real (corteza prefrontal medial¹⁰⁴) tanto en adultos como en niños^{106,107}. Sin embargo, dentro del “mismo juego antiguo” de sociabilidad humana, los medios sociales virtuales están modificando algunas de las reglas, potencialmente a expensas de los usuarios¹⁷. Por ejemplo, si bien la aceptación y el rechazo en la vida real suelen ser ambiguos y está abiertos a autointerpretación, las plataformas de medios sociales directamente cuantifican nuestro éxito social (o fracaso), proporcionando métricas claras en forma de “amigos”, “seguidores” y “me gusta” (o la pérdida/ausencia potencialmente dolorosa de estos)¹⁰⁷. Dada la naturaleza adictiva de esta retroalimentación inmediata, definitoria del yo, las compañías de medios sociales pueden incluso aprovechar al máximo esto para captar el máximo de usuarios¹⁷. Sin embargo, evidencia creciente indica que basarse en la retroalimentación virtual para la autoestima puede tener efectos adversos en personas jóvenes, sobre todo aquellas con bienestar socioemocional bajo, debido a las altas tasas de ciberacoso¹⁰⁸, mayor ansiedad y depresión^{109,110} y mayores percepciones de aislamiento social y exclusión entre los que se sienten rechazados en Internet¹¹¹.

Otro proceso común a la conducta social humana en los mundos virtual y no virtual es la tendencia a hacer comparaciones sociales ascendentes^{112,113}. Si bien estas pueden ser adaptativas y beneficiosas bajo condiciones ambientales regulares¹¹², este proceso cognitivo implícito también puede ser secuestrado por lo artificial ambiental fabricado en medios sociales^{113,114}, lo cual muestra a individuos superexitosos constantemente representando lo mejor de sí, e incluso utilizando la manipulación digital de imágenes para inflar su atractivo físico. Al facilitar la exposición a estas comparaciones sociales drásticamente al alza (lo que raras veces se encontraría en la vida cotidiana), los medios sociales virtuales pueden producir expectativas no realistas de sí mismo, lo que conduce a una imagen corporal deficiente y a un autoconcepto negativo, sobre todo para personas más jóvenes^{107,111,115,116}. Por ejemplo, en adolescentes (sobre todo mujeres), quienes invirtieron más tiempo en medios sociales y teléfonos inteligentes tuvieron mayor prevalencia de problemas de salud mental, inclusive depresión, que quienes invirtieron más tiempo en actividades “sin pantalla”¹¹⁶; más de 5 horas/día (frente a 1 hora/día) se asociaron a un aumento del 66% en el riesgo de un desenlace relacionado con suicidio¹¹⁷.

Sin embargo, es difícil de establecer una relación causal entre altos niveles de uso de medios sociales y salud mental más deficiente en la actualidad, ya que muy probablemente existe una interacción compleja entre varios factores de confusión, entre ellos, menos sueño e interacción social en persona, y un aumento de la conducta sedentaria y de la soledad percibida^{116,118}. No obstante, dados los altos grados de uso de medios sociales que se observan entre personas jóvenes, en investigación futura se deberían analizar minuciosamente los efectos potencialmente perjudiciales que este nuevo contexto para la sociabilidad puede tener sobre la salud y el bienestar, así como tratar de establecer los factores que lo impulsan, de manera que se puedan hacer ajustes en iteraciones subsiguientes de medios sociales para producir desenlaces más positivos.

Si bien las personas jóvenes con trastornos mentales pueden ser las más vulnerables al flujo negativo de los medios sociales, estos

medios también presentan una nueva plataforma para mejorar la salud mental en esta población, si se utilizan en forma correcta. En el futuro, los medios sociales también se pueden aprovechar para promover la participación continua con intervenciones basadas en Internet, y a la vez abordar objetivos clave (pero a menudo descuidados) como la conectividad social, el apoyo social y la autoeficacia, para tratar de lograr mejoras funcionales sostenidas en trastornos de la salud mental graves y complejos¹¹⁹. Para alcanzar estas metas, es necesario diseñar intervenciones basadas en medios sociales virtuales con el fin de promover la participación al aprovechar, de una manera transparente, estrategias eficaces utilizadas por la industria. Por ejemplo, desarrollar tecnologías adoptadas cada vez más por compañías de *marketing* y tecnológicas en línea, como procesamiento de lenguaje natural, análisis de sentimientos y aprendizaje automático, podrían aprovecharse al máximo, por ejemplo, haciendo posible identificar a los que tienen más riesgo de suicidio o recaídas¹²⁰, y racionalizar el apoyo humano a los que más lo necesitan en el momento en que lo necesitan¹²¹. Además, los sistemas en línea podrán aprender de lo que ayuda a los individuos y cuándo, allanando el camino para intervenciones en tiempo real personalizadas¹²¹.

Aunque el uso de intervenciones basadas en medios sociales virtuales está en pañales, las primeras iniciativas indican que estas intervenciones son seguras, interesantes y tienen el potencial de mejorar los desenlaces clínicos y sociales tanto en pacientes como en sus familiares¹²²⁻¹²⁷. Por lo demás, las intervenciones virtuales hasta ahora no han sido adoptadas por los servicios de salud mental^{128,129}. Los principales motivos son las altas tasas de deserción, los diseños de estudio deficientes que reducen el potencial de aplicaciones, y una falta de consenso en torno a las normas requeridas de evidencia de implementación generalizada de terapias administradas a través de Internet¹³⁰⁻¹³². En la actualidad se están implementando iniciativas para determinar los efectos a largo plazo de la primera generación de intervenciones basadas en medios sociales para enfermedades mentales a través de estudios aleatorizados controlados a gran escala^{133,134}. Junto con este uso clínico, también está justificado el desarrollo de estrategias de salud para adultos jóvenes en la población general a fin de evitar los posibles efectos adversos y aspectos negativos de los medios sociales característicos.

CONCLUSIONES Y DIRECCIONES

A medida que las tecnologías digitales se integran cada vez más en la vida cotidiana, la Internet se está volviendo muy eficaz para captar nuestra atención, y a la vez produciendo un cambio global en la forma en que las personas obtienen información y se conectan entre sí. En este análisis, encontramos apoyo emergente a varias hipótesis relacionadas con las vías a través de las cuales la Internet está influyendo en nuestro cerebro y procesos cognitivos, sobre todo con respecto a: a) el flujo multifacético de información recibida que nos estimula a enfrascarnos en cambios de atención (y multitareas) más que en la atención sostenida; b) el acceso ubicuo y rápido a información factual en línea que supera sistemas de transacción previos, y potencialmente incluso procesos de memoria interna; c) el mundo social en línea que corre paralelo a los procesos cognitivos “de la vida real”, y se entrelaza con nuestra sociabilidad no virtual, introduciendo la posibilidad de propiedades especiales de los medios sociales para repercutir en la “vida real” en formas imprevistas.

Sin embargo, dado que han transcurrido menos de 30 años desde que se puso a disposición del público la Internet, los efectos a largo plazo aún no se han establecido. Dentro de esto, al parecer es muy importante que la investigación futura determine el impacto que tiene la Internet en las personas en diferentes etapas de la vida. Por ejemplo, las distracciones digitales de la Internet y las capacidades supernormales para la descarga cognitiva parecen crear un entorno no ideal para refinar las funciones cognitivas superiores en periodos decisivos del desarrollo del cerebro de niños y adolescentes. De hecho, los primeros estudios longitudinales sobre este tema han mostrado que efectos atencionales adversos de multitareas digitales son muy acentuados en las primeras etapas de la adolescencia (incluso en comparación con adolescentes mayores)³⁴ y que la mayor frecuencia de uso de Internet en un periodo de tres años por niños está vinculada a una disminución de la inteligencia verbal en el seguimiento, junto con la maduración obstaculizada de regiones de sustancia gris y blanca¹³⁵.

Por otra parte, lo opuesto puede ser verdad en adultos mayores que presentan deterioro cognitivo, en quienes el entorno virtual puede proporcionar una nueva fuente de estimulación cognitiva positiva. Por ejemplo, la búsqueda en Internet reclutó más circuitos neurales que leer páginas de texto en adultos mayores versados en Internet (edad 55-76 años)⁹. Además, estudios experimentales han demostrado que los juegos en computadora disponibles en línea y a través de teléfonos inteligentes se pueden utilizar para atenuar el deterioro cognitivo relacionado con la edad¹³⁶⁻¹³⁸. Así, la Internet puede representar una plataforma nueva y accesible para que los adultos mantengan la función cognitiva durante la vejez. A partir de esto, previamente se ha demostrado que el envejecimiento cognitivo satisfactorio depende del aprendizaje y de desplegar técnicas cognitivas, lo cual puede compensar el deterioro relacionado con el envejecimiento en las capacidades de la memoria “burda”¹³⁹. A esto se ha designado previamente como optimización de procesos cognitivos internos (por ejemplo, a través de estrategias mnemotécnicas), o aprovechar la descarga cognitiva en formatos tradicionales (elaborar listas, memoria transactiva, etc.)¹³⁹. No obstante, a medida que las tecnologías basadas en Internet se integran más profundamente en nuestro procesamiento cognitivo cotidiano (a través de teléfonos inteligentes, dispositivos portables, etc.), los nativos digitales podrían factiblemente desarrollar formas de aprovechar cada vez más la memoria transactiva basada en Internet y otros procesos virtuales emergentes para realizar (o incluso superar) las capacidades típicas de un cerebro más joven.

Aunque es un área de estudio emergente, lo mismo podría aplicarse a los aspectos sociales del mundo virtual. Si bien las personas jóvenes parecen muy propensas a los rechazos, la presión ejercida por compañeros y las evaluaciones negativas que este mundo puede inducir¹⁰⁷, adultos mayores podrían en última instancia aprovechar los medios sociales para superar el aislamiento y de esta manera seguir beneficiándose de la diversa gama de beneficios físicos, mentales y neurocognitivos asociados a la conexión social⁷³. Considerada en conjunto, la investigación emergente en este campo ya indica que tipos equivalentes de uso de Internet puede tener efectos diferentes en el funcionamiento cognitivo y social de individuos dependiendo de su etapa en la vida.

Para bien o para mal, ya estamos realizando un experimento a escala masiva del uso considerable de interés en toda la población mundial. Es esencial un análisis a escala más detallada para lograr una comprensión más plena del efecto sostenido de esta práctica en nuestra sociedad. Esto podría incluir medir frecuencia, duración y

tipos de uso de Internet como una parte estándar de los proyectos de datos nacionales, por ejemplo, a través de la recolección de datos de Internet (a partir de medidas basadas en dispositivos o de autonotificación) en protocolos para la evaluación de “biobancos”. Combinando esto con datos genéticos, sociodemográficos, de estilo de vida y de neuroimágenes extensos recopilados mediante algunos proyectos en curso, los investigadores podrían tener la capacidad de establecer la repercusión del uso de internet en el bienestar psicológico y el funcionamiento cerebral en todas las poblaciones (más que en las muestras de estudio actualmente limitadas), y a la vez también efectuando el control con respecto a múltiples factores de confusión.

En general, esta fase inicial de la introducción de Internet en nuestra sociedad es un periodo crucial para iniciar la investigación rigurosa y extensa sobre cómo diferentes tipos de uso de Internet interactúan con la cognición humana, a fin de maximizar nuestras oportunidades para aprovechar esta nueva herramienta de manera provechosa, y a la vez minimizar los efectos potencialmente adversos.

AGRADECIMIENTOS

J. Firth es financiado por una beca de Blackmores Institute Fellowship. J. Sarris es financiado por Australian National Health and Medical Research Council (NHMRC) Clinical Research Fellowship (APP1125000). B. Stubbs es financiado por la Health Education England y el National Institute for Health Research Integrated Clinical Academic Programme Clinical Lectureship (ICA-CL-2017-03-001). G. Z. Steiner es financiado por una NHMRC-Australian Research Council (ARC) Dementia Research Development Fellowship (APP1102532). M. Álvarez-Jiménez es apoyado por una NHMRC Career Development Fellowship (APP1082934). C. J. Armitage es financiado por el National Institute for Health Research (NIHR) Manchester Biomedical Research Centre y NIHR Greater Manchester Patient Safety Translational Research Centre. Los puntos de vista expresados en este artículo son de los autores y no necesariamente de las entidades antes mencionadas.

BIBLIOGRAFÍA

- Pew Research Center. Internet/broadband fact sheet. Pew Research Center, February 5, 2018.
- Perrin A, Jiang J. About a quarter of US adults say they are ‘almost constantly’ online. Pew Research Center, March 14, 2018.
- Anderson M, Jiang J. Teens, social media & technology 2018. Pew Research Center, May 31, 2018.
- Draganski B, Gaser C, Busch V et al. Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training. *Nature* 2004;427:311.
- Osterhout L, Poliakov A, Inoue K et al. Second-language learning and changes in the brain. *J Neurolinguistics* 2008;21:509-21.
- Scholz J, Klein MC, Behrens TE et al. Training induces changes in white-matter architecture. *Nature Neurosci* 2009;12:1370.
- Draganski B, Gaser C, Kempermann G et al. Temporal and spatial dynamics of brain structure changes during extensive learning. *J Neurosci* 2006;26:6314-7.
- Gindrat A-D, Chytritis M, Balerna M et al. Use-dependent cortical processing from fingertips in touchscreen phone users. *Curr Biol* 2015;25:109-16.
- Small GW, Moody TD, Siddarth P et al. Your brain on Google: patterns of cerebral activation during internet searching. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009;17:116-26.
- Levy R. Aging-associated cognitive decline. *Int Psychogeriatr* 1994;6:63-8.
- Hultsch DF, Hertzog C, Small BJ et al. Use it or lose it: engaged lifestyle as a buffer of cognitive decline in aging? *Psychol Aging* 1999;14:245-63.
- Small BJ, Dixon RA, McArdle JJ et al. Do changes in lifestyle engagement moderate cognitive decline in normal aging? Evidence from the Victoria Longitudinal Study. *Neuropsychology* 2012;26:144-55.
- Zhou F, Montag C, Sariyska R et al. Orbitofrontal gray matter deficits as marker of Internet gaming disorder: converging evidence from a cross-sectional and prospective longitudinal design. *Addict Biol* 2019;24:100-9.
- Paus T. Mapping brain maturation and cognitive development during adolescence. *Trends Cogn Sci* 2005;9:60-8.
- Kay M, Santos J, Takane M. mHealth: new horizons for health through mobile technologies. Geneva: World Health Organization, 2011.
- Prensky M. Digital natives, digital immigrants part 1. *On the Horizon* 2001;9:1-6.
- Alter A. Irresistible: the rise of addictive technology and the business of keeping us hooked. London: Penguin, 2017.
- Wilcockson TD, Ellis DA, Shaw H. Determining typical smartphone usage: what data do we need? *Cyberpsychol Behav Soc Networking* 2018;21:395-8.
- Oulasvirta A, Rattenbury T, Ma L et al. Habits make smartphone use more pervasive. *Pers Ubiquit Comput* 2012;16:105-14.
- McClure SM, Laibson DI, Loewenstein G et al. Separate neural systems value immediate and delayed monetary rewards. *Science* 2004;306:503-7.
- Skinner BF. Operant behavior. *Am Psychol* 1963;18:503-15.
- Purcell K, Rainie L, Heaps A et al. How teens do research in the digital world. Pew Research Center, November 1, 2012.
- Ophir E, Nass C, Wagner AD. Cognitive control in media multitaskers. *Proc Natl Acad Sci* 2009;106:15583-7.
- Loh KK, Kanai R. How has the Internet reshaped human cognition? *Neuroscientist* 2016;22:506-20.
- Uncapher MR, Wagner AD. Minds and brains of media multitaskers: current findings and future directions. *Proc Natl Acad Sci* 2018;115: 9889-96.
- Yeykelis L, Cummings JJ, Reeves B. Multitasking on a single device: arousal and the frequency, anticipation, and prediction of switching between media content on a computer. *J Commun* 2014;64:167-92.
- Ralph BC, Thomson DR, Cheyne JA et al. Media multitasking and failures of attention in everyday life. *Psychol Res* 2014;78:661-9.
- Lui KF, Wong AC. Does media multitasking always hurt? A positive correlation between multitasking and multisensory integration. *Psychon Bull Rev* 2012;19:647-53.
- Moisala M, Salmela V, Hietajärvi L et al. Media multitasking is associated with distractibility and increased prefrontal activity in adolescents and young adults. *NeuroImage* 2016;134:113-21.
- Kühn S, Gallinat J. Brains online: structural and functional correlates of habitual Internet use. *Addict Biol* 2015;20:415-22.
- Loh KK, Kanai R. Higher media multi-tasking activity is associated with smaller gray-matter density in the anterior cingulate cortex. *PLoS One* 2014;9:e106698.
- Peng M, Chen X, Zhao Q et al. Attentional scope is reduced by Internet use: a behavior and ERP study. *PLoS One* 2018;13:e0198543.
- Rideout VJ. The Common Sense census: media use by tweens and teens. San Francisco: Common Sense Media Inc., 2015.
- Baumgartner SE, van der Schuur WA, Lemmens JS et al. The relationship between media multitasking and attention problems in adolescents: results of two longitudinal studies. *Hum Commun Res* 2017;44:3-30.
- van Der Schuur WA, Baumgartner SE, Sumter SR et al. The consequences of media multitasking for youth: a review. *Comput Human Behav* 2015;53:204-15.
- Altmann EM, Trafton JG, Hambrick DZ. Momentary interruptions can derail the train of thought. *J Exp Psychol Gen* 2014;143:215-26.
- Baird B, Smallwood J, Mrazek MD et al. Inspired by distraction: mind wandering facilitates creative incubation. *Psychol Sci* 2012;23:1117-22.
- Colley A, Maltby J. Impact of the Internet on our lives: male and female personal perspectives. *Comput Human Behav* 2008;24:2005-13.
- Vargha-Khadem F, Gadian DG, Watkins KE et al. Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. *Science* 1997;277:376-80.
- Sparrow B, Liu J, Wegner DM. Google effects on memory: cognitive consequences of having information at our fingertips. *Science* 2011;333:776.
- Wegner DM. Transactive memory: a contemporary analysis of the group mind. In: Mullen B, Goethals GR (eds). *Theories of group behavior*. Basel: Springer Nature, 1987:185-208.
- Liang DW, Moreland R, Argote L. Group versus individual training and group performance: the mediating role of transactive memory. *Pers Soc Psychol Bull* 1995;21:384-93.
- Lewis K, Herndon B. Transactive memory systems: current issues and future research directions. *Organ Sci* 2011;22:1254-65.
- Henkel LA. Point-and-shoot memories: the influence of taking photos on memory for a museum tour. *Psychol Sci* 2014;25:396-402.
- Wegner DM, Ward AF. The internet has become the external hard drive for our memories. *Sci Am* 2013;309:58-61.
- Ward AF. Supernormal: how the Internet is changing our memories and our minds. *Psychol Inq* 2013;24:341-8.
- Dong G, Potenza MN. Behavioural and brain responses related to Internet search and memory. *Eur J Neurosci* 2015;42:2546-54.

48. Liu X, Lin X, Zheng M et al. Internet search alters intra- and inter-regional synchronization in the temporal gyrus. *Front Psychol* 2018;9:260.
49. Wang Y, Wu L, Luo L et al. Short-term Internet search using makes people rely on search engines when facing unknown issues. *PLoS One* 2017;12:e0176325.
50. Storm BC, Stone SM, Benjamin AS. Using the Internet to access information inflates future use of the Internet to access other information. *Memory* 2017;25:717-23.
51. Dong G, Potenza MN. Short-term Internet-search practicing modulates brain activity during recollection. *Neuroscience* 2016;335:82-90.
52. Dong G, Li H, Potenza MN. Short-term internet-search training is associated with increased fractional anisotropy in the superior longitudinal fasciculus in the parietal lobe. *Front Neurosci* 2017;11:372.
53. Storm BC, Stone SM. Saving-enhanced memory: the benefits of saving on the learning and remembering of new information. *Psychol Sci* 2015;26:182-8.
54. Bell V, Bishop DVM, Przybylski AK. The debate over digital technology and young people. *BMJ* 2015;351:h3064.
55. Heersmink R. The Internet, cognitive enhancement, and the values of cognition. *Minds and Mach* 2016;26:389-407.
56. Heersmink R, Sutton J. Cognition and the Web: extended, transactive, or scaffolded. *Erkenntnis* (in press).
57. Barr N, Pennycook G, Stolz JA et al. The brain in your pocket: evidence that smartphones are used to supplant thinking. *Comput Human Behav* 2015;48:473-80.
58. Hamilton KA, Yao MZ. Blurring boundaries: effects of device features on metacognitive evaluations. *Comput Human Behav* 2018;89:213-20.
59. Fisher M, Goddu MK, Keil FC. Searching for explanations: how the Internet inflates estimates of internal knowledge. *J Exp Psychol Gen* 2015;144:674-87.
60. Moscovitch M, Rosenbaum RS, Gilboa A et al. Functional neuroanatomy of remote episodic, semantic and spatial memory: a unified account based on multiple trace theory. *J Anat* 2005;207:35-66.
61. Fowler JH, Christakis NA. Dynamic spread of happiness in a large social network: longitudinal analysis over 20 years in the Framingham Heart Study. *BMJ* 2008;337:a2338.
62. Smith KP, Christakis NA. Social networks and health. *Annu Rev Sociol* 2008;34:405-29.
63. House JS, Landis KR, Umberson D. Social relationships and health. *Science* 1988;241:540-5.
64. Yang YC, Boen C, Gerken K et al. Social relationships and physiological determinants of longevity across the human life span. *Proc Natl Acad Sci* 2016;113:578-83.
65. Holt-Lunstad J, Smith TB, Layton JB. Social relationships and mortality risk: a meta-analytic review. *PLoS Med* 2010;7:e1000316.
66. Dunbar R. The anatomy of friendship. *Trends Cogn Sci* 2018;22:32-51.
67. Grabowicz PA, Ramasco JJ, Moro E et al. Social features of online networks: the strength of intermediary ties in online social media. *PLoS One* 2012;7:e29358.
68. Jurgenson N. When atoms meet bits: social media, the mobile web and augmented revolution. *Future Internet* 2012;4:83-91.
69. Eltantawy N, Wiest JB. Social media in the Egyptian revolution: reconsidering resource mobilization theory. *Int J Commun* 2011;5:1207-24.
70. Sunstein CR. # Republic. Divided democracy in the age of social media. Princeton: Princeton University Press, 2018.
71. Allcott H, Gentzkow M. Social media and fake news in the 2016 election. *J Econ Perspect* 2017;31:211-36.
72. Ridgway CM, Gefen D. Virtual community attraction: why people hang out online. *J Comput Mediat Commun* 2004;10:JCMC10110.
73. Wellman B. Computer networks as social networks. *Science* 2001;293:2031-4.
74. Kanai R, Bahrami B, Roylance R et al. Online social network size is reflected in human brain structure. *Proc Biol Sci* 2012;279:1327-34.
75. Falk EB, Bassett DS. Brain and social networks: fundamental building blocks of human experience. *Trends Cogn Sci* 2017;21:674-90.
76. Bickart KC, Wright CI, Dautoff RJ et al. Amygdala volume and social network size in humans. *Nat Neurosci* 2011;14:163.
77. Sperling R, Chua E, Cocchiarella A et al. Putting names to faces: successful encoding of associative memories activates the anterior hippocampal formation. *Neuroimage* 2003;20:1400-10.
78. Sperling RA, Bates JF, Cocchiarella AJ et al. Encoding novel face-name associations: a functional MRI study. *Hum Brain Mapp* 2001;14:129-39.
79. Lewis K, Kaufman J, Gonzalez M et al. Tastes, ties, and time: a new social network dataset using Facebook. *com. Soc Net* 2008;30:330-42.
80. Szell M, Lambiotte R, Thurner S. Multirelational organization of large-scale social networks in an online world. *Proc Natl Acad Sci* 2010;107:13636-41.
81. Zhou W-X, Sornette D, Hill RA et al. Discrete hierarchical organization of social group sizes. *Proc Biol Sci* 2005;272:439-44.
82. Hamilton MJ, Milne BT, Walker RS et al. The complex structure of hunter-gatherer social networks. *Proc Biol Sci* 2007;274:2195-203.
83. Dunbar RI. Coevolution of neocortical size, group size and language in humans. *Behav Brain Sci* 1993;16:681-94.
84. Kordsmeyer T, Mac Carron P, Dunbar R. Sizes of permanent campsite communities reflect constraints on natural human communities. *Curr Anthropol* 2017;58:289-94.
85. Hill RA, Dunbar RI. Social network size in humans. *Hum Nat* 2003;14:53-72.
86. Fuchs B, Sornette D, Thurner S. Fractal multi-level organisation of human groups in a virtual world. *Sci Rep* 2014;4:6526.
87. Dunbar RI, Arnaboldi V, Conti M et al. The structure of online social networks mirrors those in the offline world. *Soc Net* 2015;43:39-47.
88. Dunbar RI. Do online social media cut through the constraints that limit the size of offline social networks? *R Soc Open Sci* 2016;3:150292.
89. Arnaboldi V, Passarella A, Conti M et al. Online social networks: human cognitive constraints in Facebook and Twitter personal graphs. Amsterdam: Elsevier, 2015.
90. Krems JA, Dunbar R. Clique size and network characteristics in hyperlink cinema. *Hum Nat* 2013;24:414-29.
91. Dezeache G, Dunbar RI. Sharing the joke: the size of natural laughter groups. *Evol Hum Behav* 2012;33:775-9.
92. Dunbar RI. The social brain hypothesis. *Evol Anthropol* 1998;6:178-90.
93. Sutcliffe A, Dunbar R, Binder J et al. Relationships and the social brain: integrating psychological and evolutionary perspectives. *Br J Psychol* 2012;103:149-68.
94. Miritello G, Moro E, Lara R et al. Time as a limited resource: communication strategy in mobile phone networks. *Soc Net* 2013;35:89-95.
95. Massen JJ, Sterck EH, De Vos H. Close social associations in animals and humans: functions and mechanisms of friendship. *Behaviour* 2010;147:1379-412.
96. Hill RA, Bentley RA, Dunbar RI. Network scaling reveals consistent fractal pattern in hierarchical mammalian societies. *Biol Lett* 2008;4:748-51.
97. Hobbs WR, Burke MK. Connective recovery in social networks after the death of a friend. *Nat Hum Behav* 2017;1:0092.
98. Firth JA, Voelkl B, Crates RA et al. Wild birds respond to flockmate loss by increasing their social network associations to others. *Proc R Soc B* 2017;284:20170299.
99. Sallet J, Mars RB, Noonan MP et al. The organization of dorsal frontal cortex in humans and macaques. *J Neurosci* 2013;33:12255-74.
100. Sutcliffe A, Dunbar R, Wang D. Modelling the evolution of social structure. *PLoS One* 2016;11:e0158605.
101. Firth JA, Sheldon BC, Brent L. Indirectly connected: simple social differences can explain the causes and apparent consequences of complex social network positions. *Proc Biol Sci* 2017;284:20171939.
102. Watts DJ. A twenty-first century science. *Nature* 2007;445:489.
103. Bargh JA, McKenna KY. The Internet and social life. *Annu Rev Psychol* 2004;55:573-90.
104. Grossmann T. The role of medial prefrontal cortex in early social cognition. *Front Hum Neurosci* 2013;7:340.
105. Achterberg M, van Duijvenvoorde ACK, van der Meulen M et al. The neural and behavioral correlates of social evaluation in childhood. *Dev Cogn Neurosci* 2017;24:107-17.
106. Achterberg M, van Duijvenvoorde AC, Bakermans-Kranenburg MJ et al. Control your anger! The neural basis of aggression regulation in response to negative social feedback. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2016;11:712-20.
107. Crone EA, Konijn EA. Media use and brain development during adolescence. *Nat Commun* 2018;9:588.
108. Hamm MP, Newton AS, Chisholm A et al. Prevalence and effect of cyberbullying on children and young people: a scoping review of social media studies. *JAMA Pediatr* 2015;169:770-7.
109. Vannucci A, Flannery KM, Ohannessian CM. Social media use and anxiety in emerging adults. *J Affect Disord* 2017;207:163-6.
110. Lin LY, Sidani JE, Shensa A et al. Association between social media use and depression among US young adults. *Depress Anxiety* 2016;33:323-31.
111. Common Sense Media. Social media, social life: teens reveal their experiences. <https://www.commonsensemedia.org>.
112. Collins RL. For better or worse: the impact of upward social comparison on self-evaluations. *Psychol Bull* 1996;119:51.
113. Verduyn P, Ybarra O, Résoibois M et al. Do social network sites enhance or undermine subjective well-being? A critical review. *Soc Issues Pol Rev* 2017;11:274-302.
114. Holmgren HG, Coyne SM. Can't stop scrolling!: pathological use of social networking sites in emerging adulthood. *Addict Res Theory* 2017;25:375-82.

115. Royal Society of Public Health. Status of mind: social media and young people's mental health. London: Royal Society for Public Health, 2017.
116. Twenge JM, Joiner TE, Rogers ML et al. Increases in depressive symptoms, suicide-related outcomes, and suicide rates among U.S. adolescents after 2010 and links to increased new media screen time. *Clin Psychol Sci* 2017;6:3-17.
117. Twenge JM, Joiner TE, Martin G et al. Digital media may explain a substantial portion of the rise in depressive symptoms among adolescent girls: response to Daly. *Clin Psychol Sci* 2018;6:296-7.
118. Twenge JM, Joiner TE, Martin G et al. Amount of time online is problematic if it displaces face-to-face social interaction and sleep. *Clin Psychol Sci* 2018;6:456-7.
119. Gleeson JF, Cotton SM, Alvarez-Jimenez M et al. A randomized controlled trial of relapse prevention therapy for first-episode psychosis patients: outcome at 30-month follow-up. *Schizophr Bull* 2013;39:436-48.
120. Torous J, Larsen ME, Depp C et al. Smartphones, sensors, and machine learning to advance real-time prediction and interventions for suicide prevention: a review of current progress and next steps. *Curr Psychiatry Rep* 2018;20:51.
121. D'Alfonso S, Santesteban-Echarri O, Rice S et al. Artificial intelligence-assisted online social therapy for youth mental health. *Front Psychol* 2017;8:796.
122. Alvarez-Jimenez M, Alcazar-Corcoles MA, Gonzalez-Blanch C et al. Online, social media and mobile technologies for psychosis treatment: a systematic review on novel user-led interventions. *Schizophr Res* 2014; 156:96-106.
123. Alvarez-Jimenez M, Bendall S, Lederman R et al. On the HORYZON: moderated online social therapy for long-term recovery in first episode psychosis. *Schizophr Res* 2013;143:143-9.
124. Alvarez-Jimenez M, Gleeson JF, Bendall S et al. Enhancing social functioning in young people at ultra high risk (UHR) for psychosis: a pilot study of a novel strengths and mindfulness-based online social therapy. *Schizophr Res* 2018;202:369-77.
125. Gleeson J, Lederman R, Koval P et al. Moderated online social therapy: a model for reducing stress in carers of young people diagnosed with mental health disorders. *Front Psychol* 2017;8:485.
126. Rice S, Gleeson J, Davey C et al. Moderated online social therapy for depression relapse prevention in young people: pilot study of a 'next generation' online intervention. *Early Interv Psychiatry* 2018;12:613-25.
127. Insel TR. Digital phenotyping: a global tool for psychiatry. *World Psychiatry* 2018;17:276-7.
128. Aboujaoude E. Telemental health: why the revolution has not arrived. *World Psychiatry* 2018;17:277-8.
129. Bhugra D, Tasman A, Pathare S et al. The WPA-Lancet Psychiatry commission on the future of psychiatry. *Lancet Psychiatry* 2017;4:775-818.
130. Goekint M, Bos I, Heyman E et al. Acute running stimulates hippocampal dopaminergic neurotransmission in rats, but has no influence on brain-derived neurotrophic factor. *J Appl Physiol* 2012;112:535-41.
131. Torous J, Anderson G, Bertagnoli A et al. Towards a consensus around standards for smartphone apps and digital mental health. *World Psychiatry* 2019;18:97-8.
132. Torous J, Firth J. Bridging the dichotomy of actual versus aspirational digital health. *World Psychiatry* 2018;17:108-9.
133. Gleeson J, Lederman R, Herrman H et al. Moderated online social therapy for carers of young people recovering from first-episode psychosis: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2017;18:27.
134. Alvarez-Jimenez M, Bendall S, Koval P et al. The Horyzons trial: protocol for a randomised controlled trial of a moderated online social therapy to maintain treatment effects from first episode psychosis services. *BMJ Open* 2019;9:e024104.
135. Takeuchi H, Taki Y, Asano K et al. Impact of frequency of internet use on development of brain structures and verbal intelligence: longitudinal analyses. *Hum Brain Mapp* 2018;39:4471-79.
136. Kühn S, Gleich T, Lorenz RC et al. Playing Super Mario induces structural brain plasticity: gray matter changes resulting from training with a commercial video game. *Mol Psychiatry* 2014;19:265-71.
137. Anguera JA, Boccanfuso J, Rintoul JL et al. Video game training enhances cognitive control in older adults. *Nature* 2013;501:97-101.
138. Oh SJ, Seo S, Lee JH et al. Effects of smartphone-based memory training for older adults with subjective memory complaints: a randomized controlled trial. *Aging Ment Health* 2018;22:526-34.
139. Baltes PB, Baltes MM. Psychological perspectives on successful aging: the model of selective optimization with compensation. In: Baltes PB, Baltes MM (eds). *Successful aging: perspectives from the behavioral sciences*. New York: Cambridge University Press, 1990:1-34.

DOI:10.1002/wps.20617

Enfermedades mentales y bienestar: una perspectiva de la regulación del afecto

James J. Gross¹, Helen Uusberg², Andero Uusberg²

¹Department of Psychology, Stanford University, Stanford, CA, USA; ²Institute of Psychology, University of Tartu, Tartu, Estonia

Las enfermedades mentales dependen crucialmente de estados afectivos como emociones, respuestas al estrés, impulsos y estados de ánimo. Estos estados conforman cómo pensamos, sentimos y nos comportamos. A menudo, apoyan el funcionamiento adaptativo. Sin embargo, en otras ocasiones, pueden resultar nocivos para la salud mental a través de procesos inadaptados de generación de afecto o de regulación del afecto. Aquí, presentamos un modelo integrativo para considerar el rol que desempeña la generación y regulación del afecto en las enfermedades mentales y el bienestar. Nuestro modelo conceptúa la generación de afecto como un ciclo iterativo de prestar atención, evaluar y responder a situaciones. Ve la regulación del afecto como una serie iterativa de decisiones dirigidas a modificar la generación del afecto. Las decisiones de regulación del afecto comprenden identificar qué, si es que algo, debe modificarse en torno al afecto, seleccionar donde intervenir en el ciclo de generación de afecto, escoger como implementar esta intervención y vigilar la tentativa de regulación para decidir si se ha de mantener, cambiar o detener. Las dificultades con estas decisiones, a menudo surgen por impulsos sesgados a ellas, pueden contribuir a manifestaciones de enfermedades mentales como síntomas, síndromes y trastornos clínicos. El modelo tiene una serie de implicaciones para la evaluación clínica y el tratamiento. En concreto, ofrece una serie común de conceptos para caracterizar diferentes estados afectivos; resalta interacciones entre generación de afecto y regulación del afecto; identifica objetivos de evaluación y tratamiento entre los procesos componentes de la regulación del afecto; y es aplicable a la prevención y el tratamiento de enfermedades mentales y a la promoción y el restablecimiento del bienestar psicológico.

Palabras clave: Afecto, regulación del afecto, modelo de procesos, enfermedades mentales, bienestar, mecanismos transdiagnósticos, psicoterapia

(Gross JJ, Uusberg H, Uusberg A. *Mental illness and well-being: an affect regulation perspective. World Psychiatry 2019;18:130–139*)

Una persona con buena salud mental disfruta no solo de no padecer enfermedades mentales sino también de bienestar psicológico sustancial. Como lo plantea la Organización Mundial de la Salud, “la salud mental es un estado de bienestar en el cual el individuo realiza sus propias capacidades, puede hacer frente a las tensiones normales de la vida, puede trabajar en forma productiva y fructífera, y puede contribuir a su sociedad”¹.

Estas características de la salud mental dependen, entre otras cosas, de estados afectivos como emociones, respuestas al estrés, impulsos y estados de ánimo. Un ejemplo de afecto puede verse como más o menos sano, dependiendo de si su intensidad, duración, frecuencia o tipo facilita o amenaza la salud mental en un determinado contexto^{2,3}. Por ejemplo, ponerse un poco ansioso antes de una entrevista de trabajo puede ser sano cuando mejora la motivación y el desempeño. En cambio, la ansiedad intensa puede ser no saludable cuando altera el desempeño y contribuye a evitar los retos sociales futuros.

Alguna forma de afecto no sano puede observarse entre las características definitorias de 40-75% de los trastornos mentales^{2,4}. Por consiguiente es importante comprender cómo el afecto se vuelve insano y qué se puede hacer para prevenir o tratar el afecto insano. Estas cuestiones por mucho tiempo han sido interés de la psicología y la psiquiatría⁵. Por mencionar solo algunas investigaciones importantes, la tradición psicodinámica ha relacionado el afecto con competencias entre deseos y límites⁶; la trayectoria del estrés y de la adaptación ha dilucidado antecedentes cognitivos y consecuencias psicológicas del afecto^{7,8}; la neurociencia afectiva ha revelado algunos de los mecanismos cerebrales subyacentes a las conductas afectivas⁹⁻¹¹.

La diversidad de la literatura sobre afecto y salud mental ha dado lugar a un gran número de descripciones no bien integradas. Por ejemplo, las descripciones del afecto en las enfermedades mentales¹² tienden a estar separadas de las descripciones del afecto

en estado de bienestar¹³. Descripciones separadas también pueden encontrarse para fenómenos afectivos similares en diferentes enfermedades mentales¹⁴. Añadiéndose a la complejidad, diferentes descripciones suelen operar en diferentes niveles de análisis, desde neuroquímicos hasta psicosociales. La serie fragmentada de explicaciones del rol que desempeña el afecto en la salud mental dificulta a médicos e investigadores conceptualizar casos individuales; analizar mecanismos transdiagnósticos; e integrar avances de la investigación actual.

Una forma de abordar estas limitaciones es construir modelos integrativos que expliquen diferentes clases de afecto entre las enfermedades mentales así como el bienestar. Al tratar de comprender cómo surge el afecto insano, es importante tener presente que una vez *generada*, una emoción, una respuesta al estrés, un impulso o un estado de ánimo no tienen por qué seguir dominando la conducta, pues las personas suelen utilizar la *regulación* del afecto para modificar estos estados afectivos^{8,15-21}. En consecuencia, el afecto insano puede deberse a un problema en la generación de afecto, un problema en la regulación de afecto o alguna combinación de las dos.

Se puede decir que el afecto insano se debe al *fracaso de la regulación del afecto* cuando esta no se utiliza de manera satisfactoria para contrarrestar la generación de afecto inadecuado. Se puede decir que el afecto no sano se debe a *regulación inadecuada del afecto* cuando la regulación del afecto empeora las cuestiones al modificar el afecto en una dirección inadecuada. Tanto el fracaso en la regulación del afecto como la regulación inadecuada del afecto pueden incrementar el riesgo de enfermedades mentales y también obstaculizar el bienestar psicológico. A la inversa, la regulación del afecto adaptada puede prevenir, neutralizar o aliviar las enfermedades mentales lo mismo que promover el bienestar.

En este artículo, ofrecemos un modelo integrativo para considerar la interacción entre la generación de afecto y la regulación

de afecto en la salud mental. Nos centramos principalmente en enfermedades mentales, pero los principios que describimos son igualmente relevantes para el bienestar psíquico. También nos enfocamos sobre todo en la regulación del afecto, pero, para comprender cómo se puede regular el afecto, también necesitamos considerar cómo se genera el afecto.

En las primeras dos secciones del artículo, presentamos el *modelo del proceso de regulación del afecto*, un modelo integrativo que considera la generación del afecto como un proceso de cuatro etapas que puede alterarse por otro proceso de cuatro etapas de regulación del afecto^{15,22,23}. En la tercera sección del artículo, utilizamos este modelo para identificar dificultades en la regulación del afecto que contribuyen a enfermedades mentales, extraemos ejemplos de diversos síntomas, síndromes y trastornos. En la sección final, abordamos varias implicaciones del modelo de proceso de regulación del afecto para la evaluación clínica y el tratamiento.

GENERACIÓN DEL AFECTO

Utilizamos “afecto” como un término general para denotar emociones como ansiedad o júbilo; respuestas al estrés como sentirse amenazado o sentirse desafiado; impulsos como un deseo de huir o beber algo; y estados de ánimo como depresión o euforia. Pese a sus diferencias, lo que estos procesos diversos tienen en común es que todos implican evaluación –una distinción entre bueno para mí frente a malo para mí– que puede moldear la conducta^{15,24-27}. Por ejemplo, la ansiedad, el sentirse amenazado, un impulso para huir y la depresión señalan que algo es desagradable y conviene evitar. El júbilo, sentirse desafiado, un impulso para beber algo y la euforia señalan que algo es agradable y que vale la pena de acercarse a ello. La evaluación refleja lo que una situación ofrece en relación a lo que el individuo considera valioso, necesita o desea. La función de estados afectivos es por consiguiente dar forma a la conducta de acuerdo con la relación entre la situación y cuestiones motivacionales.

Dada su función compartida, los estados afectivos pueden analizarse utilizando conceptos comunes. Apegándonos a un enfoque cibernético^{15,28-30}, vemos el afecto como una serie de ciclos iterativos que comprenden cuatro etapas: a) una *situación* que puede experimentarse o imaginarse; b) *atención* que da forma a la manera en que se percibe la situación; c) *evaluación* de la situación en vista de consideraciones motivacionales; y d) una *respuesta* a la situación que puede implicar cambios en la experiencia subjetiva, la fisiología o el comportamiento facial o de todo el cuerpo (Figura 1). Por ejemplo, una emoción de ansiedad puede surgir cuando una persona experimenta o se imagina una entrevista de trabajo (situa-



Figura 1 Generación de afecto. Diferentes estados afectivos como emociones, respuestas al estrés, impulsos y estados de ánimo pueden considerarse como sitios iterativos de atención, evaluación y respuesta a situaciones.

ción); dirige su atención a lo que podría salir mal (atención); evalúa la situación como amenazante (evaluación); y se siente ansiosa, comienza a sudar y desea huir (respuesta).

Las respuestas afectivas generadas en una iteración de este circuito de realimentación pueden volverse parte de una etapa de situación de una iteración subsiguiente. Por ejemplo, la persona puede ahora percatarse de que se le está entrevistando mientras está ansiosa y perspirando (situación), obsesionarse con la idea de mayores probabilidades de fracaso (atención), evaluar la situación como incluso más amenazante (evaluación) y experimentar ansiedad incluso más intensa (respuesta). Las iteraciones sucesivas del circuito de generación de afecto pueden producir atención cada vez más selectiva, evaluaciones detalladas y respuestas específicas.

Planteamos que las mismas cuatro etapas iterativas intervienen en diferentes clases de estados afectivos, aunque las etapas pueden diferir en su automatismo, especificidad, duración y otras características. Una forma de organizar diferentes estados afectivos dentro de este modelo es ubicarlos en un proceso continuo basado en cuántas etapas de generación de afecto son generalmente parte de la experiencia consciente del estado afectivo dado.

En un extremo de este proceso continuo están las emociones, en que las cuatro etapas por lo general son parte de la experiencia. Emociones como ansiedad o júbilo tienden a implicar sentimientos intensos dirigidos a una situación que exige atención y que se evalúa por lo menos en parte de manera consciente^{27,31}.

En el otro extremo del proceso continuo están los estados de ánimo como la depresión o la euforia, que tienden a experimentarse como sentimientos difusos y tendencias en la acción (es decir, solo la etapa de respuesta). Planteamos que las etapas restantes de la generación de afecto desempeñan un papel en los estados de ánimo fuera de la percepción consciente. Así, los estados de ánimo tienden a relacionarse con situaciones que se han percibido selectivamente y evaluado en gran parte fuera de la consciencia^{32,33}.

Entre emociones y estados de ánimo en el proceso continuo están respuestas al estrés e impulsos. Las respuestas al estrés, como sentirse amenazado o sentirse desafiado^{8,34}, se parecen a emociones en la que las etapas de atención, evaluación y respuesta suelen ser parte de la experiencia. Sin embargo, en vez de una única situación identificable, estas experiencias giran en torno a circunstancias más generales, como divorcio o un nuevo trabajo, que abarcan varias situaciones específicas.

Los impulsos, como un deseo de huir o de ver algo, pueden considerarse como estados afectivos que se experimentan como una constelación de las etapas de respuesta y la situación. Los impulsos pueden sentirse casi como reflejos: tendencias fuertes a la acción (es decir, etapa de respuesta) desencadenadas por alguna amenaza u oportunidad (es decir, etapa de situación)¹⁷. Planteamos que las etapas intermedias de percibir selectivamente y evaluarla la selección suelen operar en impulsos, aunque fuera de la consciencia.

El modelo de cuatro etapas de la generación de afecto es una forma flexible de evaluar situaciones comunes y diferencias entre diferentes clases de estados afectivos. Lo que es importante para los fines actuales, el modelo también indica que el afecto no sano puede originarse en el despliegue inadecuado de una o más de las cuatro etapas de generación de afecto. A veces el afecto no sano surge simplemente debido a una situación de inadecuación, como el ser víctima de violencia. Cuando el afecto no sano se origina en situaciones por lo demás adaptadas, no obstante, puede ser a causa del despliegue inadecuado de las etapas de atención, evaluación o respuesta de la generación de afecto. Por ejemplo, las consecuencias

de la atención inadaptada para la salud mental se ilustran en el rol que desempeñan los sesgos de atención en los trastornos afectivos y por ansiedad^{35,36}. Las consecuencias de la evaluación inadaptada se ilustran en el rol que desempeñan los sesgos de interpretación en personas con síntomas depresivos³⁷. Las consecuencias de las respuestas afectivas inadaptadas se ilustran por el rol que desempeña la baja reactividad fisiológica en síndromes de exteriorización como sociopatía³⁸.

Por consiguiente, la generación de afecto inadaptada es una parte importante de la descripción completa del afecto no sano. Sin embargo, en este artículo, nuestra atención principal es en la atención del afecto. Esto se debe a que la generación de afecto inadaptada se manifiesta en afecto no sano principalmente cuando la regulación del afecto no logra neutralizar –o incluso agrava más– el afecto inadaptado.

REGULACIÓN DEL AFECTO

La regulación del afecto implica tentativas intencionales (pero no necesariamente conscientes) de cambiar intensidad, duración, frecuencia o tipo de afecto actual o previsto³⁹. En este artículo nos centramos en la regulación del afecto autogenerada o *intrínseca*, que puede distinguirse de la regulación del afecto generada por otros o *extrínseca*^{40,41}. Esta última –que implica el intento de una persona de regular los estados afectivos de otra persona– también es importante para la salud mental, pero queda más allá del alcance de este artículo.

Reflejando los cuatro tipos de estados afectivos distinguidos antes, podemos diferenciar cuatro clases de regulación del afecto: a) regulación de emociones^{15,16,42}; b) regulación de estrés, es decir adaptarse^{8,43}; c) regulación de impulsos, es decir, autoregulación^{17,44}; y d) regulación del estado de ánimo^{18,45}. Aun cuando pueda ser importante distinguir el tipo de afecto al que se dirija la regulación, nuestro análisis de mecanismos comunes de la generación de afecto indica que también existen mecanismos comunes de regulación del afecto.

El modelo del proceso de regulación del afecto resalta estos mecanismos compartidos al abordar dos preguntas fundamentales: a) cómo se puede regular el afecto (estrategias) y b) qué procesos subyacen a la regulación del afecto (etapas)

ESTRATEGIAS PARA LA REGULACIÓN DEL AFECTO

A fin de comprender cómo se puede regular el afecto, es útil volver a las cuatro etapas del circuito de generación del afecto descritas en la Figura 1. Dadas las etapas de situación, atención, evaluación y respuesta, podemos distinguir cuatro familias de estrategias de regulación del afecto, con base en cuál etapa de generación del afecto influyen principalmente (Figura 2).

Las *estrategias situacionales* buscan modificar la generación del afecto en la etapa de situación, al seleccionar cuáles situaciones se afrontan (*selección de situación*) o modificar lo que ocurre en ellas (*modificación de la situación*)⁴⁴. Por ejemplo, las personas que desean levantar su estado ánimo deprimido pueden llamar a un amigo (*selección de situación*) o guiar una conversación que ya está teniendo lugar para hacer alusión al tema (*modificación de situación*).

Las *estrategias atencionales* buscan alterar la generación de afecto en la etapa de atención, al modificar a cuáles aspectos de la



Figura 2 Estrategias de regulación del afecto. Cuatro familias de estrategias de regulación del afecto pueden distinguirse con base en cuál etapa de generación del afecto pretenden principalmente alterar.

situación se presta atención⁴⁶. Por ejemplo, la persona que experimenta un estado de ánimo deprimido puede distraerse de pensamientos negativos desviando su atención a un juego como Tetris.

Las *estrategias cognitivas* pretenden alterar la generación de afecto en la etapa de evaluación, al modificar cómo se considera la situación en vista de objetivos, valores y otros aspectos motivacionales⁴⁷. Por ejemplo, el estado de ánimo podría eliminarse considerando que las cosas no son tan malas como inicialmente parecían.

Las *estrategias de modulación de respuesta* buscan alterar el afecto en la etapa de respuesta, contrarrestando cambios experienciales, conductuales o fisiológicos relacionados con el afecto. Por ejemplo, la persona que presenta un estado de ánimo deprimido puede preparar una taza de café para energizar su cuerpo.

Además de la regulación del estado de ánimo, se ha visto que las mismas familias de estrategias son relevantes para regular emociones⁴², estres²² lo mismo que impulsos^{44,48}.

Cada una de las cuatro formas generales de modificar el afecto puede ser eficaz, pero cada una tiene diferentes costos y beneficios^{49,50}. Por ejemplo, estrategias que intervienen en una etapa temprana en el ciclo de generación de afecto pueden proporcionar alivio poderoso del estado afectivo⁵¹, pero esto puede ser a costa de aprendizaje limitado^{52,53}. A medida que investigadores han identificado diferentes costos y beneficios de las estrategias de regulación, ha resultado claro que la regulación adaptativa del afecto exige equiparar las estrategias con las características del afecto que se está regulando, el individuo y el contexto actual⁵⁴⁻⁵⁶. Por ejemplo, en un contexto donde se puede mejorar una situación frustrante, es adecuado tratar de modificar la situación más que el uso de estrategias cognitivas para cambiar cómo evaluar la situación. En cambio, en un contexto donde no se pudiera hacer mucho para mejorar la situación, es aceptable utilizar estrategias cognitivas más que situacionales⁵⁷⁻⁵⁹.

Etapas de la regulación del afecto

Si decidir cómo regular mejor el afecto parece una tarea tan compleja, ¿cómo se logra? El modelo de proceso de regulación del afecto aborda esta cuestión visualizando una serie de cuatro etapas: identificación, selección, implementación y vigilancia (véase figura 3). Cada etapa puede considerarse como una decisión que hace la persona de manera consciente o no^{60,61}. Volviendo al ejemplo de la persona que experimenta un estado de ánimo deprimido, ¿Cuáles decisiones necesita hacer para regular su estado de ánimo?

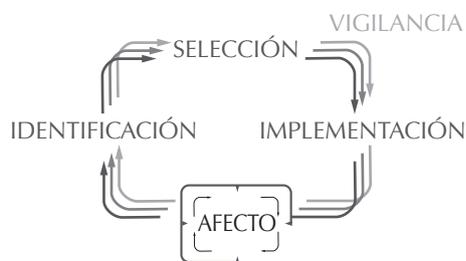


Figura 3 Etapas de regulación del afecto. La regulación del afecto consta de decisiones clave que las personas toman de manera consciente o no, durante cuatro etapas. En la etapa de identificación, las personas deciden qué, si es que algo, se debería cambiar acerca del afecto. En la etapa de selección, deciden cuál estrategia de regulación del afecto utilizar para lograr esa meta. En la etapa de implementación, deciden cuáles acciones tomar como parte de la estrategia elegida para alterar el proceso de generación del afecto. La etapa de vigilancia consiste en actualizaciones iterativas de identificación, selección y decisiones de implementación que equivale a una decisión separada acerca de si se deberían mantener, cambiar o interrumpir los esfuerzos continuados.

En primer lugar, en la *etapa de identificación*, necesita decidir que debería mejorar su estado de ánimo actual. Esta decisión luego activa la etapa de *selección*, en la que necesita decidir cuál estrategia de regulación del afecto utilizar (es decir, dónde intervenir en el ciclo de generación del afecto). Por ejemplo, puede seleccionar una estrategia atencional para mantener su mente fuera de cavilaciones. La selección de la estrategia da lugar a la etapa de *implementación*, en la que la persona necesita decidir cuales acciones específicas tomar. Por ejemplo, puede jugar un juego de Tetris.

Dado que las acciones elegidas intervienen en la generación de afecto, puede ser necesario actualizar las tres decisiones; si el afecto continúa precisando regulación, si una estrategia atencional sigue siendo la mejor estrategia y si jugar Tetris sigue siendo el mejor curso de acción. La iteración continuada de las tres decisiones puede considerarse como una etapa de *vigilancia* separada de regulación del afecto, en la que la persona necesita decidir la conveniencia de mantener, cambiar o suspender el intento de regulación de afecto en curso.

Para comprender mejor las etapas de identificación, selección, implementación y vigilancia, es útil considerar qué información es procesada para llegar a las decisiones requeridas en cada etapa. El modelo de proceso de regulación del afecto indica que cada etapa hace uso de dos aportaciones principales, y ahora volvemos a describir el rol que estas aportaciones desempeñan en cada una de las cuatro etapas.

La decisión de identificar qué, si es que algo, debería cambiar sobre el afecto (es decir, cual es la meta de la regulación) se basa en: a) una representación del estado afectivo actual junto con estados alternativos, y b) la evaluación de los costos y beneficios de estos estados en el contexto dado.

La primera aportación a la decisión de identificación requiere por tanto representar estados afectivos en curso junto con otros estados que la persona podría experimentar en la situación dada. La importancia de esta aportación es ilustrada por el hallazgo de las personas que son buenas para detectar y marcar sus estados afectivos también tienden a ser buenas para la regulación del afecto^{62,63}.

La segunda aportación para la decisión de identificación consiste en la evaluación de los estados afectivos actuales y alternativos con base en sus costos y beneficios. La mayor parte del tiempo, las personas evalúan los estados afectivos en vista del motivo

hedónico para aumentar las sensaciones placenteras y disminuir las sensaciones desagradables. Sin embargo, las personas pueden hacer evaluaciones contra-hedónicas (es decir, instrumentales), por ejemplo, cuando desean estar más enojadas de lo que están en realidad porque creen que esto las ayudará a negociar⁶⁴.

Cuando está funcionando bien la etapa de identificación, la persona detecta el estado afectivo actual junto con alternativas, las evalúa en forma apropiada y decide (de manera consciente o no) qué, si es que algo, debería cambiar sobre su estado afectivo actual.

Una decisión para cambiar el afecto desencadena la etapa de *selección* a cuyo punto la persona decide dónde intervenir en la generación de afecto (es decir, cuál estrategia de regulación utilizar). La decisión de selección se basa: a) una representación de las estrategias de regulación disponibles, y b) la evaluación de los costos y beneficios de estas estrategias en el contexto determinado.

La disponibilidad de estrategias puede variar entre situaciones lo mismo que individuos. Por ejemplo, las estrategias cognitivas tienen más probabilidades de considerarse en situaciones que tienen múltiples interpretaciones⁶⁵. Individuos diferentes pueden considerar diferentes estrategias con base en sus destrezas y capacidades. Por ejemplo, las estrategias atencionales funcionan mejor para las personas con una capacidad de memoria de trabajo relativamente alta⁶⁶, lo que indica que tienen más probabilidades de considerar estas estrategias como una opción de regulación viable.

La segunda aportación en la decisión de selección es la evaluación de costos y beneficios de las estrategias disponibles⁶⁷. Un beneficio importante de cada estrategia disponible es su eficacia esperada para modificar el afecto. Por ejemplo, al tratar de regular a la baja emociones intensas, las personas tienden a preferir la distracción (una estrategia atencional) a la reevaluación (una estrategia cognitiva), pues se considera que la primera es más efectiva⁶⁷. Algunos de los costos principales son el tiempo y el esfuerzo necesario para utilizar la estrategia⁶⁸. Otros costos y beneficios, más específicos para diferentes estrategias, individuos y contextos, también ayudan a dar forma a la elección final de la estrategia.

Cuando la etapa de selección está funcionando bien, la persona representa estrategias disponibles, las evalúa en forma apropiada y decide cuál estrategia de regulación utilizar.

La decisión de selección desencadena la etapa de *implementación*, en la que la persona decide cómo implementar la estrategia seleccionada en un determinado contexto. Esta etapa es necesaria debido a que las estrategias amplias de intervención en una de las cuatro etapas de generación del afecto pueden implementarse en diferentes formas⁶⁹, a veces designadas como tácticas de regulación. Por ejemplo, habiendo tomado una decisión de identificación para levantar el estado de ánimo deprimido, y una decisión de selección para depender de estrategias atencionales, la persona puede decidir jugar Tetris como una forma de ahuyentar de su mente sus pensamientos negativos. Tal decisión de implementación se basa: a) una representación de diferentes acciones proporcionadas por la situación, y b) la evaluación de los costos y beneficios de estas acciones en el determinado contexto.

La etapa de implementación es donde el proceso de regulación alcanza su objetivo, ya que acciones mentales o físicas específicas repercuten en el proceso de generación de afecto (Figura 3). Por ejemplo, jugar Tetris desvía los recursos cognitivos alejándolos de la etapa de atención implicada en generar el estado de ánimo deprimido.

Cuando la etapa de implementación está funcionando bien, la persona representa acciones proporcionadas por el contexto específico, las evalúa en forma apropiada y detecta cómo implementar el intento de regulación.

Las decisiones de identificación, implementación y selección forman un ciclo iterativo. A medida que la estrategia *seleccionada* para servir el objetivo de regulación *identificado es implementada*, cada una de estas decisiones puede requerir actualizarse para reflejar cambios en el afecto regulado así como en el contexto más amplio. Las actualizaciones iterativas a las decisiones de regulación del afecto pueden considerarse como una etapa de *vigilancia* separada, que implica una decisión para mantener, cambiar o detener el intento de regulación. Las aportaciones a esta decisión comprenden: a) cambios en el afecto, que pueden ser espontáneos y también causados por la regulación en curso y b) cambios en el contexto.

Mientras el intento de regulación continúe produciendo cambios deseados en el afecto, y el contexto tampoco no se modifique sustancialmente, la persona puede *mantener* la regulación basándose en las últimas decisiones de identificación, selección e implementación (por ejemplo, jugar Tetris para mantener a raya la cavilación a fin de levantar el estado de ánimo deprimido). Sin embargo, si el afecto resiste al cambio, o se modifica en formas no deseadas, la implementación, estrategia u objetivo de regulación que se seleccionen pueden *cambiarse*, o el intento de regulación puede del todo *detenerse*. El cambio o el detenimiento también pueden ser mandados por un cambio en el contexto, como cuando un amigo llama en medio del juego de Tetris.

Para que sea adaptativa, la regulación del afecto ha de responder con flexibilidad óptima a cambios en el afecto lo mismo que en el contexto^{43,55}. Una flexibilidad no suficiente puede dar lugar al uso excesivo de determinadas conductas de regulación del afecto, mientras que demasiada flexibilidad puede dar lugar a la falta de persistencia.

Cuando la etapa de vigilancia funciona bien, la persona apropiadamente representa cambios continuados en el afecto lo mismo que en el contexto, y decide mantener, cambiar o detener la regulación en forma correspondiente.

REGULACIÓN DEL AFECTO INADAPTADA Y ENFERMEDADES MENTALES

El modelo de proceso de la regulación del afecto descrito en las secciones previas puede ser útil para evaluar cómo la regulación del afecto inadaptada puede contribuir a enfermedades mentales. Las decisiones de identificación, selección, implementación y vigilancia pueden considerarse inadaptadas cuando no están alineadas con el estado afectivo elegido como objetivo, los motivos actuales de las personas o las demandas contextuales^{54,56}. En esta sección, consideramos cómo cada una de estas decisiones puede volverse inadaptada. Por ejemplo, utilizamos ejemplos selectivos de manifestaciones de enfermedades mentales tales como síntomas, síndromes y trastornos diferentes. Obsérvese que aun cuando describamos un mecanismo específico en relación con una manifestación concreta, no pretendemos implicar que una determinada situación no pudiera estar relacionada con otros mecanismos ni que un determinado mecanismo pudiera no intervenir en otras manifestaciones de la enfermedad mental.

Dificultades para la identificación

El afecto no saludable puede originarse en la etapa de identificación de la regulación del afecto cuando la decisión de qué, si es que algo, debería cambiar sobre un estado afectivo, es inadaptada.

Esto puede ocurrir cuando una persona encuentra dificultad con por lo menos una de las aportaciones en la decisión de identificación, es decir, representación correcta de estados afectivos o evaluación incorrecta de sus costos y beneficios.

La primera clase de dificultades es característica de individuos que tienen un considerable rasgo de alexitimia, que luchan por prestar atención e identificar con precisión sus experiencias afectivas⁷⁰. En comparación con controles sanos, se ha visto que estos individuos incurrir en patrones de regulación de afecto inadaptados⁷¹ que pueden surgir por el escaso detalle con el cual representan el afecto. La alexitimia también es común entre individuos con enfermedades mentales como trastorno del espectro del autismo⁷² o trastornos de la conducta alimentaria⁷³, lo que indica que el afecto no saludable que caracteriza a estas enfermedades mentales también puede originarse en parte de estados afectivos mal representados.

La segunda dificultad asociada a la etapa de identificación implica la evaluación incorrecta de los costos y beneficios del estado afectivo actual o estados alternativos que pudieran experimentarse. Por ejemplo, personas con trastorno por pánico tienden a subestimar los costos de la ansiedad actual⁷⁴. Pueden interpretar un incremento en la frecuencia cardíaca relacionado con ansiedad normal como un signo de insuficiencia cardíaca inminente, o pensamientos relacionados con la ansiedad, como un signo de pérdida inminente de su apego a la realidad. Tal sobreestimación de costos del afecto puede producir una decisión de identificación inadaptada para poner en juego una tentativa de regulación innecesaria. Además de los costos, las personas también pueden estimar incorrectamente los beneficios de estados afectivos. Por ejemplo, individuos con trastorno bipolar a menudo optan por no regular a la baja afecto positivo inadaptativo, aun cuando puedan hacerlo cuando se les da instrucciones⁷⁵. Un motivo puede ser que los individuos con trastorno bipolar sobrevaloran los beneficios hedónicos de estados afectivos positivos a expensas de los costos de estos estados y los beneficios de estados alternativos⁷⁶.

Dificultades en la selección

El afecto no saludable puede originarse en la etapa de selección de la regulación del afecto cuando la decisión acerca de cuál estrategia de regulación utilizar para lograr el objetivo de regulación es inadaptada. Esto puede ocurrir cuando una persona encuentra dificultades por los menos con una de las aportaciones a esta decisión, es decir, representando incorrectamente opciones de estrategias disponibles o evaluando incorrectamente los costos y beneficios de estas estrategias.

Un motivo para la representación incorrecta de estrategias disponibles puede ser que la persona tenga habilidades o experiencias limitadas con diferentes estrategias. Por ejemplo, las personas con trastorno por consumo de alcohol pueden esforzarse por considerar estrategias diferentes al consumo de alcohol, con las cuales están más familiarizadas⁷⁷. Una limitación similar puede caracterizar a individuos que padecen trastorno por compulsión alimentaria, quienes a menudo incurrir en patrones de alimentación no saludables con el fin de regular el afecto⁷⁸.

Otra forma en que la etapa de selección puede contribuir al afecto no saludable es a través de dificultades en la evaluación de los costos y beneficios de diferentes estrategias. Muchas enfermedades mentales se asocian a evaluación incorrecta de estrategias de regulación inadaptadas. Por ejemplo, el incurrir en autolesión no suicida se basa en parte en la evaluación de esta conducta costosa

como una estrategia de regulación del afecto eficaz^{79,80}. Personas con trastorno por ansiedad generalizada, mientras tanto, ven la preocupación, otra estrategia con consecuencias negativas, como productiva (por ejemplo, “preocuparme me ayuda a prepararme y evitar adversidades”) o como un indicador de un buen carácter (por ejemplo, “preocuparme significa que me importa”)⁸³.

Las dificultades con el análisis de costo-beneficio de opciones de estrategia también pueden originarse en sesgos de decisión más generales. Por ejemplo, una amplia gama de enfermedades mentales se asocia al descuento temporal amplificado según el cual los desenlaces inmediatos son preevaluados en relación con los desenlaces a largo plazo aún más que en poblaciones sanas⁸¹. El descuento amplificado puede sesgar la selección de la estrategia de regulación del afecto hacia la subestimación de costos y beneficios a largo plazo en relación con los a corto plazo. Por ejemplo, las personas con trastorno por ansiedad social tienden a seleccionar la evitación conductual para reducir la ansiedad a pesar de que restringe gravemente las perspectivas sociales o profesionales para el futuro⁸².

Dificultades en la implementación

El afecto no sano puede originarse en la etapa de regulación del afecto de implementación cuando la decisión con respecto a cómo implementar la estrategia seleccionada en una determinada situación es inadaptada. Esto puede ocurrir cuando una persona tiene dificultades por los menos con una de las aportaciones para esta decisión, es decir, al representar incorrectamente potencialidades disponibles para la acción o evaluar incorrectamente sus costos y beneficios.

La primera dificultad puede surgir cuando una persona no considera potencialidades para la acción más allá de las evidentes sugeridas por el hábito y el entorno. Por ejemplo, una persona que busca formas de implementar una estrategia situacional para aumentar la excitación puede no considerar opciones que no sean mirar la televisión que resulta que está en la habitación. Detectar potencialidades de acción menos evidente suele requerir un control cognitivo⁸⁴, una serie de procesos que tiende a estar alterada en una gama de enfermedades mentales⁸⁵. Las alteraciones del control cognitivo son muy relevantes en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD)⁸⁶, que también se caracteriza por regulación del afecto inadapta⁸⁷. Nuestro análisis indica que la regulación del afecto inadapta en el ADHD parece surgir, entre otras vías de dificultades para detectar tácticas de regulación menos evidentes.

Otra dificultad que se encuentra en la etapa de implementación es la evaluación incorrecta de costos y beneficios de diferentes potencialidades de acción. Esto indica que enfermedades mentales que alteran predicciones sobre desenlaces de acciones, como el trastorno depresivo mayor^{88,89}, pueden contribuir a la regulación del afecto inadapta al dificultar más la evaluación apropiada de las potencialidades de acción aun cuando se detecten. Por ejemplo, a una persona se le pueden ocurrir más formas que mirar televisión para implementar una estrategia atencional para sentirse más excitado, pero luego no considera algunos de sus desenlaces, lo que conduce a una elección inadapta. De acuerdo con el presente modelo, un mecanismo a través del cual la regulación del afecto se vuelve inadapta en personas con síntomas depresivos⁹⁰ puede por tanto implicar la evaluación incorrecta de las potencialidades de acción que se han detectado durante el proceso de regulación del afecto.

Dificultades en la vigilancia

El afecto no sano puede originarse en la etapa de vigilancia de la regulación del afecto, cuando la decisión para mantener, cambiar o detener la regulación es inadapta. Esto puede ocurrir cuando la persona encuentra dificultades en por lo menos una de las aportaciones a esta decisión, es decir, al tergiversar cambios en el afecto regulado o en el contexto relevante. Dado que las consecuencias de estas dificultades son muy similares, no distinguiremos entre ellas. Más bien, consideramos dos direcciones de tergiversaciones – infrarrepresentación de cambios en el afecto o el contexto que contribuye a la flexibilidad de regulación insuficiente, y sobrerrepresentación de cambios en el afecto o el contexto que contribuye a una flexibilidad de regulación demasiado alta⁵⁵.

La flexibilidad insuficiente puede dar lugar al mantenimiento innecesario de los esfuerzos de regulación que ya han tenido éxito o que probablemente no tengan éxito. Se ha observado tal inercia en la regulación para numerosas enfermedades mentales. Por ejemplo, las personas con trastorno por ansiedad generalizada continúan preocupándose pese a que aumenta la ansiedad y es cognitivamente costoso^{91,92}. Así mismo, las personas con trastorno depresivo mayor continúan cavilando pese a que aumenta en vez de disminuir el estado de ánimo deprimido⁹³.

En el otro extremo, vigilar la decisión puede volverse demasiado flexible cuando los cambios en el afecto o el contexto están sobrerrepresentados. Esta dificultad puede manifestarse en cambios prematuros entre estrategias y su implementación antes que hayan tenido una posibilidad de volverse efectivos, o suspensión prematura de la regulación por completo⁵⁵. Por ejemplo, el trastorno límite de la personalidad se caracteriza por cambios frecuentes en los estados afectivos⁹⁴ así como altos grados de impulsividad⁹⁵. Esto indica que un motivo de la susceptibilidad afectiva en individuos que padecen trastorno límite de la personalidad puede ser la persistencia insuficiente en aplicar la regulación del afecto, es decir, flexibilidad en la regulación del afecto demasiado alta.

IMPLICACIONES PARA EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO

La evaluación y el tratamiento del afecto insano es central para diversos enfoques psicoterapéuticos, entre ellos, terapia cognitiva conductual⁹⁶, terapia dialéctica-conductual, intervenciones basadas en aceptación y atención plena⁹⁸⁻¹⁰¹, terapia enfocada en emociones¹⁰², aleccionamiento en la regulación del afecto¹⁰³ y terapia de regulación de emociones¹⁰⁴. El presente modelo complementa estos enfoques al ofrecer cuatro conceptos amplios que tienen implicaciones para la evaluación clínica y también para el tratamiento.

En primer lugar, el modelo indica que problemas con diferentes estados afectivos, como emociones, respuestas al estrés, impulsos y estados de ánimo, se pueden analizar en términos comunes. En segundo lugar, el afecto insano por lo general se origina en alguna combinación de generación de afecto inadapta y regulación de afecto inadapta. En tercer lugar, la regulación del afecto inadapta puede originarse en identificación, selección, implementación y vigilancia de las decisiones. Por último, los procesos afectivos son igualmente relevantes para las enfermedades mentales y el bienestar psíquico. En esta sección final, describimos brevemente la evaluación y las implicaciones de tratamiento de cada uno de estos conceptos.

Conceptos comunes para diferentes estados afectivos

Emociones, respuestas al estrés, impulsos y estados de ánimo se han estudiado como fenómenos separados, lo que conduce a instrumentos de evaluación y enfoques de tratamiento diferentes. Sin negar casos en los que tales diferenciaciones son útiles, el modelo de proceso de la regulación del afecto señala que también es aceptable centrarse en las similitudes más que en las diferencias entre los estados afectivos. El modelo resalta las etapas iterativas de la situación, la tensión, la evaluación y la respuesta, y las formas de regularlas, como una serie de conceptos que son suficientemente amplios para captar diferentes estados afectivos. Por ejemplo, considérese un afecto problemático como la ansiedad generalizada, que es experimentada como un sentimiento difuso con percepción variable de las etapas de situación, atención y evaluación de la generación del afecto. Al trabajar con un paciente que refiere este patrón afectivo, un profesional clínico puede tratar de revelar el contenido de estas etapas precedentes¹⁰⁵. ¿Cuáles son los factores situacionales que detonan estos estados? ¿Intervienen procesos perceptuales selectivos? ¿Cómo se evalúa la situación selectivamente percibida? Aun cuando el paciente al principio puede no percatarse de estas etapas, puede proporcionar información fiable a través de técnicas de entrevista como el análisis de cadena conductual⁹⁷. La información relevante también puede obtenerse a través de técnicas de evaluación cotidiana que permiten recuperar aspectos de situaciones y cogniciones que tienden a estar menos disponibles para recordarse después¹⁰⁶.

Centrarse en las similitudes entre diferentes estados afectivos también puede ser útil para seleccionar e individualizar los tratamientos en clientes específicos. Por ejemplo, tomando un concepto de la desensibilización sistemática¹⁰⁷, un terapeuta puede desarrollar una jerarquía de estados afectivos con base en cuán difícil resultan para un paciente regularlos. Por ejemplo, un cliente puede resistirse a alimentos no saludables con facilidad, regular a la baja su ira con éxito moderado, pero casi nunca supera un acceso de estado de ánimo deprimido. El terapeuta podría incorporar esta jerarquía en un programa de práctica de regulación del afecto guiada que introduzca diferentes técnicas de regulación utilizando asignaciones del extremo inferior de la jerarquía y gradualmente avanzando hacia arriba. Por ejemplo, un cliente podría primero fomentar hábitos de alimentación más sanos a través de la modificación de situaciones poniendo refrigerios sanos en sitios fácilmente accesibles. Puede luego utilizar esta experiencia como una metáfora útil para encontrar formas de utilizar la modificación de situaciones para mejorar su estado de ánimo deprimido.

Interacción de la generación y la regulación del afecto

El modelo de proceso de la regulación del afecto indica que la misma manifestación del afecto no sano puede surgir en diferentes mezclas de generación de afecto inadaptada y regulación del afecto inadaptada².

Por otra parte, esto indica que la generación del afecto y la regulación del afecto forman un sistema dinámico integrado que se puede analizar como una sola unidad funcional. Por ejemplo, para muchos fines clínicos, como la identificación inicial de alteraciones afectivas, en gran parte no tiene importancia si un patrón afectivo problemático refleja una generación de afecto demasiado intensa o una regulación de afecto demasiado débil. Por otra parte, el modelo de proceso también ejemplifica la utilidad de separar las

contribuciones de la generación y regulación del afecto al afecto no saludable. Deslindar estas contribuciones puede ser difícil, pues el cliente puede tener una percepción limitada del funcionamiento de diferentes procesos afectivos. Las técnicas de entrevista antes descritas pueden adaptarse a esta tarea. Además, la comunidad de investigación ha comenzado a idear combinaciones promisorias de autonotificación, enfoques conductuales y estadísticos para separar la generación del afecto de la regulación del afecto³⁹.

Diferenciar la generación de afecto de la regulación de afecto puede también ser importante para idear tratamientos dirigidos. En muchos casos, las personas padecen una combinación de generación de afecto inadaptada y regulación de afecto inadaptada, y por tanto se benefician de tratamientos simultáneos –o sensiblemente secuenciados– dirigidos a ambas. Por ejemplo, en el caso del trastorno depresivo mayor, se pueden utilizar intervenciones farmacológicas para tratar la generación de afecto inadaptada, mientras se puede utilizar psicoterapia para mejorar la regulación del afecto¹⁰⁸. Omitir uno o el otro componente del esquema de tratamiento reduciría su eficacia global. También puede haber casos en los que el patrón afectivo no sano puede tener origen en una fuente primaria única entre los procesos de generación de afecto y regulación de afecto. En estos casos, abordar adecuadamente el tratamiento resulta incluso más importante. Por ejemplo, considérese a un paciente que ya es relativamente eficiente para la regulación del afecto pero que sufre principalmente de generación de afecto inadaptada. Si se le ofreciera solo más entrenamiento para la regulación del afecto, sin ayuda para la generación inadaptada, podría experimentar una reducción de la autoeficacia que pudiera conducir al deterioro de la relación terapéutica y el cumplimiento del tratamiento.

Desmantelamiento de la regulación del afecto

La tercera implicación del modelo de proceso de regulación del afecto es que las etapas de identificación, selección, implementación y vigilancia, y sus aportaciones respectivas, se pueden utilizar como objetivos más específicos para evaluación lo mismo que para tratamiento.

Por ejemplo, se podría idear un enfoque de evaluación para determinar dificultades para *identificar* metas de regulación, *seleccionar* estrategias de regulación, *implementarlas* a través de acciones contextualmente adecuadas y *vigilar* los resultados para hacer modificaciones necesarias. Algunos de estos fenómenos pueden evaluarse utilizando instrumentos de autonotificación existentes, como la Escala de Alexitimia de Toronto¹⁰⁹, el Cuestionario de Regulación de las Emociones¹¹⁰, el Cuestionario de Regulación Cognitiva de las Emociones¹¹¹, la Escala de Dificultades en la Regulación de Emociones¹¹², la Escala de Flexibilidad en la Adaptación¹¹³ y muchas otras. Sin embargo, puesto que estas medidas evalúan aspectos solapados pero incompletos de las cuatro etapas de regulación del afecto, recomendamos esfuerzos futuros para idear medidas exhaustivas del modelo de proceso de la regulación del afecto. Estos esfuerzos pueden extenderse más allá de autonotificaciones hasta evaluaciones conductuales y psicofisiológicas como la medición de respuestas afectivas a estímulos estandarizados utilizando correlaciones ecológicas bajo instrucciones específicas¹¹⁴.

Esclarecer si un problema de regulación del afecto en particular se origina por dificultades durante la identificación, la selección, la implementación o la etapa de vigilancia puede ser un paso

importante hacia tomar decisiones informadas sobre opciones de tratamiento personalizadas. Por ejemplo, las personas que muestran dificultades durante la etapa de identificación a consecuencia de representación incorrecta de estados afectivos actuales se podrían beneficiar de módulos de terapia basada en atención plena y auxiliares tecnológicos. Las personas que muestran dificultades durante la etapa de selección se podrían beneficiar de aprender nuevas estrategias adaptativas, de incrementar la autoeficacia específica en estrategias, así como de la modificación de creencias disfuncionales que contribuyen a la evaluación incorrecta de estrategias. Las personas que tienen dificultades con la etapa de implementación se podrían beneficiar de auxiliares externos como aplicaciones móviles con sugerencias sobre cómo ejecutar diferentes estrategias. Las personas que tienen dificultades en la etapa de vigilancia se podrían beneficiar de intervenciones de atención plena para aumentar la percepción de los cambios en el estado afectivo y el contexto así como el aleccionamiento para cambiar estrategias de acuerdo con las circunstancias cambiantes. En la mayoría de los casos, los clientes individuales pueden mostrar dificultades con más de una, pero no necesariamente todas las decisiones que intervienen en la regulación del afecto.

De las enfermedades mentales al bienestar

Aunque este artículo se ha centrado principalmente en las enfermedades mentales, el modelo de proceso de la regulación de afecto es igualmente relevante cuando se considera el rol que desempeña el afecto en el bienestar psíquico¹¹⁵. Los objetivos de la psiquiatría y la psicología clínica se extienden desde la prevención y la resolución de la generación de afecto inadaptada y los patrones de regulación hasta la promoción y restablecimiento de sus contrapartes adaptativas. Para alcanzar este ideal, la evaluación lo mismo que los enfoques de tratamiento se han de diseñar sin olvidar el afecto sano. Por ejemplo, los enfoques de evaluación debieran dirigirse a estados afectivos que mejoran el bienestar. Estos incluyen experiencias hedónicamente positivas como satisfacción, felicidad o amor, así como estados afectivos que pueden ser hedónicamente negativos pero que todavía añaden valor eudaimónico al proporcionar sentido, experiencias elevadas o fomentar el crecimiento personal¹¹⁶.

El bienestar psíquico es igualmente relevante para diseñar las intervenciones. Hemos visto cómo el modelo de proceso de la regulación del afecto se puede utilizar para organizar técnicas de regulación dirigidas a reducir estados afectivos hedónicamente negativos (por ejemplo, estado de ánimo deprimido) e instrumentalmente dañinos (por ejemplo, afecto positivo inadaptado en el trastorno bipolar). Sin embargo, el modelo de proceso es un modelo igualmente útil para organizar técnicas que promuevan estados afectivos hedónicamente positivos o instrumentalmente útiles. Por ejemplo, estrategias situacionales como ir de caminata se pueden utilizar para generar un estado de ánimo placentero¹¹⁷. Las estrategias atencionales como las que se centran en cosas con las que una persona esta agradecida se pueden utilizar para promover la felicidad y una sensación de sentido¹¹⁸. Estrategias cognitivas como contrastar una imagen mental de un trabajo bien realizado con la situación actual en la que se necesita más trabajo se puede utilizar para fomentar el sentimiento de desafío y por tanto más motivado¹¹⁹. La estrategia de modulación de la respuesta como hacer ejercicio se puede utilizar para generar sentimientos de estar relajado y satisfecho¹²⁰. Promover cada una de estas

conductas puede beneficiarse más de analizar sus antecedentes dentro de las etapas de identificación, selección, implementación y vigilancia.

CONCLUSIONES

Hemos propuesto un modelo de proceso de regulación del afecto como un modelo común para comprender cómo se genera el afecto, cómo se puede regular y cómo ambos procesos en forma conjunta contribuyen a la salud mental. Este modelo concibe la generación de afecto como un circuito de retroalimentación de cuatro etapas, y la regulación del afecto como un proceso de decisión coordinada de cuatro etapas. El funcionamiento adaptativo de cada una de estas etapas promueve la salud mental y el bienestar, mientras que el funcionamiento inadaptado de estas etapas puede aumentar el riesgo de enfermedad mental.

Consideramos que el modelo de proceso de la regulación del afecto ofrece un marco de referencia útil para la investigación clínica y para la práctica. El modelo es congruente con esfuerzos más amplios para revelar las dimensiones transdiagnósticas subyacentes a las enfermedades mentales^{14,121}. Relaciona patrones afectivos complejos con mecanismos psicológicos simples como circuitos de retroalimentación²⁹ y procesos de decisiones^{122,123}, que son susceptibles de investigación computacional y neural.

El modelo requiere más investigación, en particular para llevar a cabo las trayectorias de evaluación y tratamiento que inaugura. Por una parte, es importante proporcionar evidencia adicional de que diferentes síntomas, síndromes y trastornos están de hecho vinculados a dificultades en diferentes etapas de la generación del afecto y la regulación del afecto. Por otra parte, también es importante esclarecer cómo tratamientos existentes repercuten en estas etapas así como en el diseño de nuevos tratamientos.

Esperamos que, al facilitar y establecer un modelo de estos avances importantes, el modelo de proceso de la regulación del afecto pueda contribuir al avance de la psiquiatría y la psicoterapia personalizada basada en evidencia.

AGRADECIMIENTO

Este estudio fue financiado por becas de Estonian Research Council IUT2-13, PUTJD-79, y MOBTP-17.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Strengthening mental health promotion. Geneva: World Health Organization, 2001.
2. Gross JJ, Jazaieri H. Emotion, emotion regulation, and psychopathology: an affective science perspective. *Clin Psychol Sci* 2014;2:387-401.
3. Gross JJ, Muñoz RF. Emotion regulation and mental health. *Clin Psychol Sci Pract* 1995;2:151-164.
4. Jazaieri H, Urry HL, Gross JJ. Affective disturbance and psychopathology: an emotion regulation perspective. *J Exp Psychopathol* 2013;4:584-99.
5. Kring AM, Sloan DM (eds). *Emotion regulation and psychopathology: a transdiagnostic approach to etiology and treatment*. New York: Guilford, 2010.
6. Freud S. Inhibitions, symptoms and anxiety. In: Strachey J, Freud A (eds). *The standard edition of the complete psychological works of Sigmund Freud*. London: Hogarth Press, 1926:77-175.
7. Godoy LD, Rossignoli MT, Delfino-Pereira P et al. A comprehensive overview on stress neurobiology: basic concepts and clinical implications. *Front Behav Neurosci* 2018;12:127.

8. Lazarus RS, Folkman S. Stress, appraisal, and coping. New York: Springer, 1984.
9. Etkin A, Büchel C, Gross JJ. The neural bases of emotion regulation. *Nat Rev Neurosci* 2015;16:693-700.
10. Harrison NA, Critchley HD. Affective neuroscience and psychiatry. *Br J Psychiatry* 2007;191:192-4.
11. Panksepp J. Affective neuroscience: the foundations of human and animal emotions. New York: Oxford University Press, 1998.
12. Kring AM. Emotion disturbances as transdiagnostic processes in psychopathology. In: Lewis M, Haviland-Jones JM, Feldman Barrett L (eds). *Handbook of emotions*, Vol. 3, 3rd ed. New York: Guilford, 2008:691-705.
13. Donaldson SI, Dollwet M, Rao MA. Happiness, excellence, and optimal human functioning revisited: examining the peer-reviewed literature linked to positive psychology. *J Posit Psychol* 2015;10:185-95.
14. Krueger RF, Kotov R, Watson D et al. Progress in achieving quantitative classification of psychopathology. *World Psychiatry* 2018;17:282-93.
15. Gross JJ. Emotion regulation: current status and future prospects. *Psychol Inq* 2015;26:1-26.
16. Koole SL. The psychology of emotion regulation: an integrative review. *Cogn Emot* 2009;23:4-41.
17. Kotabe HP, Hofmann W. On integrating the components of self-control. *Perspect Psychol Sci* 2015;10:618-38.
18. Larsen RJ. Toward a science of mood regulation. *Psychol Inq* 2000;11:129-41.
19. Parkinson B, Totterdell P. Classifying affect-regulation strategies. *Cogn Emot* 1999;13:277-303.
20. Webb TL, Schweiger Gallo I, Miles E et al. Effective regulation of affect: an action control perspective on emotion regulation. *Eur Rev Soc Psychol* 2012;23:143-86.
21. Westen D. Toward an integrative model of affect regulation: applications to social-psychological research. *J Pers* 1994;62:641-67.
22. O'Leary D, Suri G, Gross JJ. Reducing behavioural risk factors for cancer: an affect regulation perspective. *Psychol Health* 2018;33:17-39.
23. Sheppes G, Suri G, Gross JJ. Emotion regulation and psychopathology. *Annu Rev Clin Psychol* 2015;11:379-405.
24. Carruthers P. Valence and value. *Philos Phenomenol Res* 2018;97:658-80.
25. Lang PJ. Emotion and motivation: toward consensus definitions and a common research purpose. *Emot Rev* 2010;2:229-33.
26. Russell J. Core affect and the psychological construction of emotion. *Psychol Rev* 2003;110:145-72.
27. Scherer KR. What are emotions? And how can they be measured? *Soc Sci Inf* 2005;44:695-729.
28. Carver CS. Control processes, priority management, and affective dynamics. *Emot Rev* 2015;7:301-7.
29. Pezzulo G, Cisek P. Navigating the affordance landscape: feedback control as a process model of behavior and cognition. *Trends Cogn Sci* 2016;20:414-24.
30. Uusberg A, Suri G, Dweck CS et al. Motivation: a valuation systems perspective. *Nebr Symp Motiv* (in press).
31. Frijda NH. Emotion experience and its varieties. *Emot Rev* 2009;1:264-71.
32. Siemer M. Mood experience: implications of a dispositional theory of moods. *Emot Rev* 2009;1:256-63.
33. Trimmer PC, Paul ES, Mendl MT et al. On the evolution and optimality of mood states. *Behav Sci* 2013;3:501-21.
34. Kemeny ME. The psychobiology of stress. *Curr Dir Psychol Sci* 2003;12:124-9.
35. Cisler JM, Koster EHW. Mechanisms of attentional biases towards threat in anxiety disorders: an integrative review. *Clin Psychol Rev* 2010;30:203-16.
36. Leppänen JM. Emotional information processing in mood disorders: a review of behavioral and neuroimaging findings. *Curr Opin Psychiatry* 2006;19: 34-9.
37. Everaert J, Podina IR, Koster EHW. A comprehensive meta-analysis of interpretation biases in depression. *Clin Psychol Rev* 2017;58:33-48.
38. Lorber MF. Psychophysiology of aggression, psychopathy, and conduct problems: a meta-analysis. *Psychol Bull* 2004;130:531-52.
39. Gross JJ, Sheppes G, Urry HL. Emotion generation and emotion regulation: a distinction we should make (carefully). *Cogn Emot* 2011;25:765-81.
40. Reeck C, Ames DR, Ochsner KN. The social regulation of emotion: an integrative, cross-disciplinary model. *Trends Cogn Sci* 2016;20:47-63.
41. Zaki J, Williams WC. Interpersonal emotion regulation. *Emotion* 2013;13:803-10.
42. Gross JJ. The emerging field of emotion regulation: an integrative review. *Rev Gen Psychol* 1998;2:271-99.
43. Bonanno GA, Burton CL. Regulatory flexibility: an individual differences perspective on coping and emotion regulation. *Perspect Psychol Sci* 2013;8:591-612.
44. Duckworth AL, Gendler TS, Gross JJ. Situational strategies for self-control. *Perspect Psychol Sci* 2016;11:35-55.
45. Davidson RJ, Lewis DA, Alloy LB et al. Neural and behavioral substrates of mood and mood regulation. *Biol Psychiatry* 2002;52:478-502.
46. Ochsner KN, Gross JJ. The cognitive control of emotion. *Trends Cogn Sci* 2005;9:242-9.
47. Uusberg A, Taxer JL, Yih J et al. Reappraising reappraisal. *Emot Rev* (in press).
48. O'Leary D, Uusberg A, Gross JJ. Identity and self-control: linking identity-value and process models of self-control. *Psychol Inq* 2017;28:132-8.
49. Morawetz C, Bode S, Derntl B et al. The effect of strategies, goals and stimulus material on the neural mechanisms of emotion regulation: a meta-analysis of fMRI studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;72:111-28.
50. Webb TL, Miles E, Sheeran P. Dealing with feeling: a meta-analysis of the effectiveness of strategies derived from the process model of emotion regulation. *Psychol Bull* 2012;138:775-808.
51. Sheppes G, Gross JJ. Is timing everything? Temporal considerations in emotion regulation. *Personal Soc Psychol Rev* 2011;15:319-31.
52. Paul S, Kathmann N, Riesel A. The costs of distraction: the effect of distraction during repeated picture processing on the LPP. *Biol Psychol* 2016;117:225-34.
53. Uusberg H, Uusberg A, Talpsep T et al. Mechanisms of mindfulness: the dynamics of affective adaptation during open monitoring. *Biol Psychol* 2016;118:94-106.
54. Aldao A. The future of emotion regulation research: capturing context. *Perspect Psychol Sci* 2013;8:155-72.
55. Aldao A, Sheppes G, Gross JJ. Emotion regulation flexibility. *Cogn Ther Res* 2015;39:263-78.
56. Doré BP, Silvers JA, Ochsner KN. Toward a personalized science of emotion regulation. *Soc Personal Psychol Compass* 2016;10:171-87.
57. Ford BQ, Feinberg M, Lam P et al. Using reappraisal to regulate negative emotion after the 2016 U.S. Presidential election: does emotion regulation trump political action? *J Pers Soc Psychol* (in press).
58. Haines SJ, Gleeson J, Kuppens P et al. The wisdom to know the difference: strategy-situation fit in emotion regulation in daily life is associated with well-being. *Psychol Sci* 2016;27:1651-9.
59. Troy AS, Shallcross AJ, Mauss IB. A person-by-situation approach to emotion regulation: cognitive reappraisal can either help or hurt, depending on the context. *Psychol Sci* 2013;24:2505-14.
60. Braunstein LM, Gross JJ, Ochsner KN. Explicit and implicit emotion regulation: a multi-level framework. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2017;12:1545-57.
61. Gyurak A, Gross JJ, Etkin A. Explicit and implicit emotion regulation: a dual-process framework. *Cogn Emot* 2011;25:400-12.
62. Füstös J, Gramann K, Herbert BM et al. On the embodiment of emotion regulation: interoceptive awareness facilitates reappraisal. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2013;8:911-7.
63. Barrett LF, Gross J, Christensen TC et al. Knowing what you're feeling and knowing what to do about it: mapping the relation between emotion differentiation and emotion regulation. *Cogn Emot* 2001;15:713-24.
64. Tamir M. Why do people regulate their emotions? A taxonomy of motives in emotion regulation. *Personal Soc Psychol Rev* 2015;20:199-222.
65. Suri G, Sheppes G, Young G et al. Emotion regulation choice: the role of environmental affordances. *Cogn Emot* 2018;32:963-71.
66. Kobayashi R, Miyatani M, Nakao T. High working memory capacity facilitates distraction as an emotion regulation strategy. *Curr Psychol* (in press).
67. Sheppes G, Scheibe S, Suri G et al. Emotion regulation choice: a conceptual framework and supporting evidence. *J Exp Psychol Gen* 2014;143:163-81.
68. Sheppes G, Meiran N. Divergent cognitive costs for online forms of reappraisal and distraction. *Emotion* 2008;8:870-4.
69. Naragon-Gainey K, McMahon TP, Chacko TP. The structure of common emotion regulation strategies: a meta-analytic examination. *Psychol Bull* 2017;143:384-427.
70. van der Velde J, van Tol M-J, Goerlich-Dobre KS et al. Dissociable morphometric profiles of the affective and cognitive dimensions of alexithymia. *Cortex* 2014;54:190-9.
71. Swart M, Kortekaas R, Aleman A. Dealing with feelings: characterization of trait alexithymia on emotion regulation strategies and cognitive-emotional processing. *PLoS One* 2009;4:e5751.
72. Berthoz S, Hill EL. The validity of using self-reports to assess emotion regulation abilities in adults with autism spectrum disorder. *Eur Psychiatry* 2005;20:291-8.
73. Nowakowski ME, McFarlane T, Cassin S. Alexithymia and eating disorders: a critical review of the literature. *J Eat Disord* 2013;1:1-14.
74. Clark DM. A cognitive approach to panic. *Behav Res Ther* 1986;24:461-70.
75. Gruber J. Can feeling too good be bad? Positive emotion persistence (PEP) in bipolar disorder. *Curr Dir Psychol Sci* 2011;20:217-21.

76. Meyer B, Johnson SL, Winters R. Responsiveness to threat and incentive in bipolar disorder: relations of the BIS/BAS scales with symptoms. *J Psychopathol Behav Assess* 2001;23:133-43.
77. Britton PC. The relation of coping strategies to alcohol consumption and alcohol-related consequences in a college sample. *Addict Res Theory* 2004;12:103-14.
78. Leehr EJ, Krohmer K, Schag K et al. Emotion regulation model in binge eating disorder and obesity – a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2015;49:125-34.
79. McKenzie KC, Gross JJ. Nonsuicidal self-injury: an emotion regulation perspective. *Psychopathology* 2014;47:207-19.
80. Nock MK. Why do people hurt themselves? New insights into the nature and functions of self-injury. *Curr Dir Psychol Sci* 2009;18:78-83.
81. Robbins TW, Gillan CM, Smith DG et al. Neurocognitive endophenotypes of impulsivity and compulsivity: towards dimensional psychiatry. *Trends Cogn Sci* 2012;16:81-91.
82. Hofmann SG. Cognitive factors that maintain social anxiety disorder: a comprehensive model and its treatment implications. *Cogn Behav Ther* 2007;36:193-209.
83. Borkovec TD, Hazlett-Stevens H, Diaz ML. The role of positive beliefs about worry in generalized anxiety disorder and its treatment. *Clin Psychol Psychother* 1999;6:126-38.
84. Cohen JD. Cognitive control: core constructs and current considerations. In: Egner T (ed). *The Wiley handbook of cognitive control*. Chichester: Wiley, 2017:1-28.
85. McTeague LM, Goodkind MS, Etkin A. Transdiagnostic impairment of cognitive control in mental illness. *J Psychiatr Res* 2016;83:37-46.
86. Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull* 1997;121: 65-94.
87. Martel MM. A new perspective on attention-deficit/hyperactivity disorder: emotion dysregulation and trait models. *J Child Psychol Psychiatry* 2009;50:1042-51.
88. Chen C, Takahashi T, Nakagawa S et al. Reinforcement learning in depression: a review of computational research. *Neurosci Biobehav Rev* 2015; 55:247-67.
89. Dunlop BW, Nemeroff CB. The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:327-37.
90. Aldao A, Nolen-Hoeksema S, Schweizer S. Emotion-regulation strategies across psychopathology: a meta-analytic review. *Clin Psychol Rev* 2010;30:217-37.
91. Mennin DS, Heimberg RG, Turk CL et al. Applying an emotion regulation framework to integrative approaches to generalized anxiety disorder. *Clin Psychol Sci Pract* 2002;9:85-90.
92. Wells A. The metacognitive model of GAD: assessment of meta-worry and relationship with DSM-IV generalized anxiety disorder. *Cogn Ther Res* 2005;29:107-21.
93. Nolen-Hoeksema S. The role of rumination in depressive disorders and mixed anxiety/depressive symptoms. *J Abnorm Psychol* 2000;109:504-11.
94. Rosenthal MZ, Gratz KL, Kosson DS et al. Borderline personality disorder and emotional responding: a review of the research literature. *Clin Psychol Rev* 2008;28:75-91.
95. Links PS, Heslegrave R, van Reekum R. Impulsivity: core aspect of borderline personality disorder. *J Personal Disord* 1999;13:1-9.
96. Beck AT. *Cognitive therapy and the emotional disorders*. Oxford: International Universities Press, 1976.
97. Linehan MM. *Cognitive-behavioral treatment of borderline personality disorder*. New York: Guilford, 1993.
98. Farb NA, Anderson AK, Irving JA et al. Mindfulness interventions and emotion regulation. In: Gross JJ (ed). *Handbook of emotion regulation*, 2nd ed. New York: Guilford, 2014:548-67.
99. Hayes SC, Strosahl KD, Wilson KG. *Acceptance and commitment therapy. The process and practice of mindful change*, 2nd ed. New York: Guilford, 2012.
100. Kabat-Zinn J. *Full catastrophe living: how to cope with stress, pain and illness using mindfulness meditation*. Hachette: Piatkus, 2013.
101. Segal ZV, Williams M, Teasdale J. *Mindfulness-based cognitive therapy for depression*. 2nd ed. New York: Guilford, 2013.
102. Greenberg LS. *Emotion-focused therapy: coaching clients to work through their feelings*. Washington: American Psychological Association, 2015.
103. Berking M, Whitley B. *Affect regulation training*. New York: Springer, 2014.
104. Mennin DS, Fresco DM. Emotion regulation therapy. In: Gross JJ (ed). *Handbook of emotion regulation*, 2nd ed. New York: Guilford, 2014:469-90.
105. Wells A. Meta-cognition and worry: a cognitive model of generalized anxiety disorder. *Behav Cogn Psychother* 1995;23:301-20.
106. Stone AA, Neale JM. New measure of daily coping: development and preliminary results. *J Pers Soc Psychol* 1984;46:892-906.
107. Wolpe J. Psychotherapy by reciprocal inhibition. *Cond Reflex Pavlov J Res Ther* 1968;3:234-40.
108. DeRubeis RJ, Siegle GJ, Hollon SD. Cognitive therapy versus medication for depression: treatment outcomes and neural mechanisms. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:788-96.
109. Bagby RM, Parker JDA, Taylor GJ. The twenty-item Toronto Alexithymia scale – I. Item selection and cross-validation of the factor structure. *J Psychosom Res* 1994;38:23-32.
110. Gross JJ, John OP. Individual differences in two emotion regulation processes: implications for affect, relationships, and well-being. *J Pers Soc Psychol* 2003;85:348-62.
111. Garnefski N, Kraaij V. Cognitive emotion regulation questionnaire – development of a short 18-item version (CERQ-short). *Personal Individ Differ* 2006;41:1045-53.
112. Gratz KL, Roemer L. Multidimensional assessment of emotion regulation and dysregulation: development, factor structure, and initial validation of the Difficulties in Emotion Regulation Scale. *J Psychopathol Behav Assess* 2004;26:41-54.
113. Kato T. Development of the Coping Flexibility Scale: evidence for the coping flexibility hypothesis. *J Couns Psychol* 2012;59:262-73.
114. Hajcak G, MacNamara A, Olvet DM. Event-related potentials, emotion, and emotion regulation: an integrative review. *Dev Neuropsychol* 2010; 35:129-55.
115. Quoidbach J, Mikolajczak M, Gross JJ. Positive interventions: an emotion regulation perspective. *Psychol Bull* 2015;141:655-93.
116. Henderson LW, Knight T. Integrating the hedonic and eudaimonic perspectives to more comprehensively understand wellbeing and pathways to wellbeing. *Int J Wellbeing* 2012;2:196-221.
117. Bratman GN, Hamilton JP, Daily GC. The impacts of nature experience on human cognitive function and mental health. *Ann NY Acad Sci* 2012;1249:118-36.
118. Wood AM, Froh JJ, Geraghty AWA. Gratitude and well-being: a review and theoretical integration. *Clin Psychol Rev* 2010;30:890-905.
119. Oettingen G. Future thought and behaviour change. *Eur Rev Soc Psychol* 2012;23:1-63.
120. Penedo FJ, Dahn JR. Exercise and well-being: a review of mental and physical health benefits associated with physical activity. *Curr Opin Psychiatry* 2005;18:189-93.
121. Cuthbert BN. The RDoC framework: facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology. *World Psychiatry* 2014;13:28-35.
122. Gold JI, Shadlen MN. The neural basis of decision making. *Annu Rev Neurosci* 2007;30:535-74.
123. Ratcliff R, Smith PL, Brown SD et al. Diffusion decision model: current issues and history. *Trends Cogn Sci* 2016;20:260-81.

DOI:10.1002/wps.20618

Creando *headspace* para la atención psiquiátrica integrada a jóvenes

La reforma en la salud mental global está ganando un impulso internacional, respondiendo a la evidencia abrumadora de necesidad insatisfecha en países con bajos, medianos y bajos ingresos por igual, y argumentos económicos poderosos de que la atención a la salud mental representa el mejor valor económico. Sin embargo, la inversión adecuada sigue siendo un objetivo elusivo y la brecha de tratamiento es tan grande como siempre¹.

Por mucho tiempo hemos argüido que deben aceptarse y aumentarse en contextos de la vida real nuevos paradigmas que disipen el estigma, abran el acceso temprano, salvaguarden la esperanza y acumulen la experiencia y calidad basada en la mejor evidencia disponible². El éxito creciente de modelos prototípicos de psicosis temprana basados en evidencia en muchas partes del mundo ha allanado el camino para un paradigma de reforma más definitivo, uno que vincula la intervención transdiagnóstica temprana a un enfoque decisivo en personas jóvenes.

La intervención temprana para reducir la repercusión de trastornos mentales y por uso de sustancias potencialmente graves es un objetivo logable si nos centramos en el periodo de máximo riesgo del inicio. Las personas jóvenes de entre 10 y 24 años de edad representan más de una cuarta parte de la población del mundo, y las enfermedades mentales son su problema de salud clave y causa principal de discapacidad. Prácticamente todos los trastornos mentales y por uso de sustancias importantes surgen durante la época de transición en la pubertad y la adultez madura pero, a pesar de conllevar la carga de la incidencia y prevalencia más alta de los trastornos mentales de tipo adulto, las personas jóvenes tienen peor acceso a la atención a la salud. La sociedad como un todo y los sistemas de salud en particular han fallado ampliamente a nuestras personas jóvenes, y en un tiempo en que su salud mental al parecer se está deteriorando. Esta paradoja finalmente se está comenzando a reconocer, y jurisdicciones progresivas en todo el mundo están ideando e implementando cada vez más nuevos sistemas de atención accesibles a jóvenes y familias para abordar este problema de salud pública grave².

“La atención a la salud integrada para jóvenes” es un modelo de atención primaria intensificada que ofrece “entrada suave” a la atención y que minimiza los obstáculos para el acceso. Proporciona un primer paso de gran capacidad en la atención escalonada o por etapas, y otras trayectorias pueden fluir desde esta fuente de bajo estigma inicial. Es muy congruente con la estrategia global por mucho tiempo preconizada por la Organización Mundial de la Salud, es decir, construir y fusionar la experiencia en la salud mental en las plataformas de atención primaria.

Las características clave son:

- La participación de jóvenes (y familias) y el diseño conjunto en todos los niveles, habilitando culturas amigables para la juventud y libres de estigma de prestación de cuidados que las personas jóvenes y sus familias realmente necesitan.
- Adecuación al desarrollo que refleje la epidemiología de las enfermedades mentales y proporcione una adaptación cultural satisfactoria para adolescentes y adultos emergentes de 12 a 25 años de edad.
- Integración de salud mental, salud física, alcohol y otras drogas, y apoyo vocacional.
- Una estrategia de intervención temprana optimista que ofrezca atención segura, holística, basada en evidencia, proporcional y vinculada a etapas, que incluya consideraciones de riesgo-be-

neficio y toma de decisiones compartidas con variables sociales y vocacionales como los objetivos clave.

- Una ubicación simple, confiable, visible, una “ventanilla única” o “unidad de práctica integrada”³ en la que los proveedores estén organizados como un equipo dedicado de personal clínico y no clínico (por ejemplo, trabajadores compañeros) que proporcionen toda la gama de atención en torno a la persona joven y su familia.
- Eliminación de discontinuidades en los períodos máximos de necesidad de atención durante transiciones de desarrollo, en particular demoliendo el “límite duro” anacrónico e inapropiado para el desarrollo a los 18 años de edad.
- Vínculos fluidos con servicios para niños más pequeños y adultos.

La reforma comenzó en Australia en 2006, donde el gobierno australiano financió tres centros de *headspace* para adolescentes⁴. Se han incrementado a través de una serie de rondas de financiación, alcanzando un total de 110 centros a principios de 2019. Los centros están comisionados a través de una agencia directiva y consorcios locales, y rápidamente han obtenido apoyo fuerte de la comunidad local y político de todos lados y niveles de la política. Hasta junio de 2018, 446.645 personas jóvenes tenían acceso a centros de *headspace*, servicios telefónicos o en línea (*eheadspace*), implementándose 2,5 millones de oportunidades de servicio. En 2017–2018, 88.500 personas jóvenes tuvieron acceso a servicios de centros de *headspace* en persona, y 33.700 tuvieron acceso en línea o por vía telefónica. El espacio libre también ofrece servicios de *postvención* tras suicidio en secundarias, e intervenciones de recuperación vocacional en línea y en persona. Seis plataformas para psicosis tempranas vinculadas a grupos de portales de *headspace* locales aprovecharon el modelo de atención primaria con la atención exhaustiva basada en evidencia para la psicosis temprana en contextos de la población.

La evaluación independiente de los centros de *headspace* confirmó que proporcionan mucho mejor acceso a personas jóvenes, con muy altos grados de satisfacción y seguridad⁵. Los estudios de resultados muestran que un 60% de las personas jóvenes mejoran significativamente sea en forma sintomática, funcional o ambas^{6,7}.

Pese a este éxito tangible, que ha inspirado modelos similares a nivel internacional, espacio libre sigue siendo un trabajo en progreso. Ofrece principalmente episodios breves de atención, y la magnitud de efecto para la mejora en la muestra total sigue siendo pequeña a moderada en comparación con la atención habitual (con acceso deficiente). Hay varios motivos para esto. En primer lugar, *headspace* es un sistema de administración de tratamiento y ofrece el mismo contenido de tratamiento que el tratamiento habitual, aunque de manera más eficiente y en un solo lugar. En segundo lugar, la financiación tope y la falta de flujos de financiación para pilares clave, notablemente intervenciones en alcohol y otras drogas así como vocacionales, significa que se debe fortalecer la permanencia de la atención y la finalidad al modelo. En tercer lugar, los resultados de la subserie considerable de personas jóvenes más complejas y con trastornos, cuyas necesidades solo pueden cumplirse mediante servicios de expertos más intensivos, enturbian los beneficios para aquellos con presentaciones más tempranas que tienen más probabilidades de evolucionar bien con este modelo al no progresar a enfermedades más graves o persistentes de alteración funcional.

headspace en la actualidad solo proporciona acceso a una minoría de los australianos jóvenes que lo necesitan. Se podrían justificar

por lo menos 132 centros con base únicamente en la rentabilidad, y se necesitan muchos más para cobertura nacional completa⁵.

Cada región de Australia necesita un grupo de portales a nivel de entrada en *headspace* que estén vinculados perfectamente con la atención especializada transdiagnóstica que integre salud mental y física con experiencia en la atención a problemas de alcohol y otras drogas, intervenciones vocacionales y plataformas de salud en línea/digital. La atención asertiva e intensiva, basada en el domicilio, y los profesionales clínicos con experiencia en síndromes complejos (como trastorno límite de la personalidad, de la conducta alimentaria, trastornos afectivos y psicóticos) están omitiendo elementos, y por tanto es necesaria la interfaz con servicios basados en el hospital. Una supervisión nacional sólida que asegure el comisionamiento integrado, modelos financieros más fuertes, flujos de financiación adicionales, ejercicio más prolongado y mayor profundidad de conocimientos fortalecerá la capacidad del modelo.

El paradigma de salud mental en los jóvenes está en pañales y será impulsado por una mezcla dinámica de las bases y el liderazgo profesional⁸. Han surgido adoptadores tempranos, líderes que inspiran, visionarios filantrópicos y patrocinadores cada vez en más regiones del mundo, notablemente Irlanda, Canadá, Dinamarca, Israel, Países Bajos, Francia, Singapur y parte de Inglaterra y California⁹. La psiquiatría de la infancia y la adolescencia, todavía una especialidad demasiado pequeña, ha comenzado a reconocer la necesidad y oportunidad de un cambio de paradigma, que sea denominado "psiquiatría transicional". Se está ganando impulso dentro y más allá

del campo de la salud mental y podría ser decisivo para allanar el camino a una revolución más amplia en la atención a la salud mental.

Patrick McGorry¹⁻³, Jason Trethowan³, Debra Rickwood³

¹Orygen, The National Centre of Excellence in Youth Mental Health, Parkville, Australia; ²Centre for Youth Mental Health, University of Melbourne, Parkville, Australia; ³*headspace*, the National Youth Mental Health Foundation, Melbourne, Australia

1. Patel V, Saxena S, Lund C et al. *Lancet* 2018;392:1553-98.
2. McGorry PD, Goldstone SD, Parker AG et al. *Lancet Psychiatry* 2014;1:559-68.
3. Porter ME, Lee TH. *Harv Bus Rev* 2013;91:50-70.
4. McGorry PD, Tanti C, Stokes R et al. *Med J Aust* 2007;187:S68-70.
5. Hilferty F, Cassells R, Muir K et al. *Is headspace making a difference to young people's lives? Final report of the independent evaluation of the headspace program*. Sydney: University of New South Wales, 2015.
6. Rickwood DJ, Mazzer KR, Telford NR et al. *Med J Aust* 2015;202:537-42.
7. Rickwood D, Paraskakis M, Quin D et al. *Early Interv Psychiatry* 2019;13:159-66.
8. Timms H, Heimans J. *New power: how it's changing the 21st century – and why you need to know*. London: Pan Macmillan, 2018.
9. Hetrick SE, Bailey AP, Smith KE et al. *Med J Aust* 2017;207:S5-18.

DOI:10.1002/wps.20619

(McGorry P, Trethowan J, Rickwood D. *Creating headspace for integrated youth mental health care*. *World Psychiatry* 2019;18:140-141)

Colegios de restablecimiento como una innovación en salud mental

Existe un consenso entre los profesionales de la salud mental de que el restablecimiento tras enfermedades mentales implica mucho más que la remisión de síntomas. De hecho, personas con enfermedades mentales a menudo definen el restablecimiento en términos de vivir una vida significativa, autónoma y competente en la sociedad¹. Sin embargo, continúan experimentando numerosas desigualdades, que comprenden altas tasas de desempleo, bajas tasas de logros educativos, considerable estigma público y exclusión social.

Los colegios de restablecimiento son una nueva iniciativa dirigida a personas con enfermedades mentales para apoyar su restablecimiento y abordar tales desigualdades. Los primeros colegios de restablecimiento surgieron en Estados Unidos en la década de 1990, fundamentando a un modelo que se ha adaptado e implementado en todo el mundo en la última década¹. En 2009, se abrió en Londres el primer colegio de restablecimiento, y ahora hay más de 70 en el Reino Unido². Los colegios de restablecimiento ahora existen en más de 20 países, entre ellos, Hong Kong, Italia, Sri Lanka, Israel, Japón y los Países Bajos. Además, se ha establecido una comunidad internacional de práctica de colegios de restablecimiento para promover investigación, intercambio de conocimientos y comprensión.

En alguna investigación descriptiva se ha analizado las características definitorias, valores centrales y manifestaciones centrales de los colegios de restablecimiento. Estos son principalmente estudios de casos de centros únicos^{3,4}, que se han comparado en temas compartidos en dos análisis sistemáticos de la literatura reciente^{5,6}. Estos estudios indican varias características centrales comunes en los colegios de restablecimiento.

En primer lugar, los colegios de restablecimiento tienden a basarse en la teoría y la práctica de la educación al adulto, más que en modelos clínicos o terapéuticos³. Por consiguiente, poseen muchas de las características centrales de un colegio de educación para adultos: registro, reclutamiento, programas de curso, personal de tiempo completo,

maestros de sesiones y un ciclo anual de clases. Los asistentes son estudiantes (no pacientes, clientes o usuarios de servicio), y pretenden ser lugares serios para el aprendizaje². En consecuencia, algunos colegios están físicamente situados en institutos de educación para adultos tradicionales (por ejemplo, Mayo Recovery College, Irlanda) o contextos de educación superior (por ejemplo, Programa de Educación para Restablecimiento de la Universidad de Boston).

En segundo lugar, ofrecen una gama de cursos educativos que los estudiantes individuales pueden ajustar a sus propias circunstancias específicas. Estos cursos a menudo se centran en dotar a los estudiantes de nuevas habilidades que permitan fomentar diversos aspectos de su recuperación (ampliamente definidos)^{5,6}. Esto puede incluir cursos sobre factores relacionados con la salud como manejo de enfermedades, autocuidado y salud física; así como cursos sobre habilidades para la vida, empleo y tecnología de información^{2,4,7}.

En tercer lugar, los colegios de restablecimiento se caracterizan por la participación significativa de personas en recuperación (compañeros) en todos los aspectos de las actividades del colegio^{3,5}. Los compañeros a menudo son empleados como maestros de cursos, sean solos o junto con otros expertos. Esto se denomina coadministración. Los compañeros también a menudo participan en la gobernanza y dirección del colegio, con intensa participación en decisiones sobre programa educativo, estructura, dotación de personal y filosofía general. Esta colaboración entre profesionales y compañeros se conoce como coproducción. El énfasis en la coimplementación y la coproducción distingue a los colegios de restablecimiento de la práctica educativa tradicional.

Los colegios de restablecimiento reciben fondos para operación de diversas organizaciones, entre ellas servicios de salud oficiales, donaciones no lucrativas y corporativas, así como departamentos de empleo y educación del gobierno^{2,7}. La literatura descriptiva existente indica que la ubicación física de los colegios de restablecimiento es muy diferente^{2,6}. Algunos están en la población

(por ejemplo, Colegio de Restablecimiento de Calgary, Canadá), mientras que otros se encuentran dentro de hospitales y servicios de salud mental (por ejemplo, Colegio de Restablecimiento de Butabika, Uganda). También están surgiendo nuevos modelos, como los colegios de restablecimiento en línea (por ejemplo, <https://Ims.recoverycollegeonline.co.uk/>). Dada esta variación, se necesita investigación que compare diferente financiación y modelos de implementación del servicio.

La evidencia actual indica que los colegios de restablecimiento son populares entre los estudiantes y que la experiencia del colegio puede ser beneficiosa para el restablecimiento^{6,7}. Además, los colegios pueden comprometer a personas a las que no les resultan atractivos los servicios existentes, y se asocian a mejoras autonotificadas en varios dominios, tales, como autoestima, autocomprensión y autoconfianza. Además, los estudiantes han reportado una repercusión positiva en resultados laborables, sociales y de uso de servicio.

De hecho, los colegios de restablecimiento tienen el potencial de equipar a estudiantes con nuevas habilidades que le ayuden a su entrada en la fuerza de trabajo^{5,6}, pero se dispone de escasa investigación cuantitativa en que se analice el impacto específico sobre los resultados del empleo. Resulta interesante que un estudio empírico reciente indica que los colegios pueden tener repercusiones beneficiosas más allá del estudiante, al afectar positivamente las actitudes del personal de salud mental, reducir el estigma dentro de sistemas de salud y de servicios sociales, y aumentar la inclusividad en la sociedad en general⁹.

La investigación y evaluación que examina los colegios de restablecimiento está expandiéndose y se están realizando estudios en Canadá, Inglaterra y otros lugares. Por lo demás, la mayor parte de la investigación existente tiene diseños no controlados, de un solo caso o retrospectivos. Hay una falta de investigación cuantitativa rigurosa y no ha habido ningún estudio aleatorizado. No obstante, esta situación rápidamente está cambiando. En un estudio riguroso reciente se utilizó un diseño controlado de antes y después para analizar el uso de servicios en salud mental en una muestra considerable de estudiantes de colegio de restablecimiento, se descubrió que los estudiantes tenían tasas más bajas de utilización de servicios después de asistir a uno de estos colegios⁸.

Asimismo, un estudio de 39 colegios en el Reino Unido desarrolló y validó psicométricamente listas de cotejo de implementación por colegios de restablecimiento y una escala de fidelidad (disponible en researchintorecovery.com/recollect) para evaluar componentes modificables y no modificables⁵. Este estudio confirmó que una estrategia educativa y el uso de coproducción son fundamentales para los colegios de restablecimiento. Lo que es importante, la mayor parte de la investigación ha ocurrido en países angloparlantes con altos ingresos como Reino Unido, Estados

Unidos, Canadá y Australia, lo que indica una necesidad de investigación adicional en otras partes.

En resumen, los colegios de restablecimiento son una manifestación tangible del impulso internacional para lograr que el sistema de salud mental sea más orientado al restablecimiento¹. Son intervenciones pioneras que ponen en práctica gran parte de la teoría y la evidencia en torno al restablecimiento. En primer lugar, pueden ayudar a estudiantes a abordar las deficiencias funcionales y educativas que contribuyen a altas tasas de exclusión social. En segundo lugar, pueden equipar a estudiantes con técnicas de autoayuda, alentándolos a tratar con éxito su enfermedad y asumir control de su vida². En tercer lugar, están basados en una asociación efectiva entre expertos por experiencia (compañeros) y expertos por capacitación (profesionales clínicos)³. De ahí que los colegios de restablecimiento tienen el potencial de fomentar la recuperación del estudiante individual, y de catalizar un cambio de servicio más amplio y reducir el estigma social^{6,9}.

En conclusión, los colegios de restablecimiento ofrecen algo muy diferente a las intervenciones farmacológicas y psicológicas actuales. Tienen proponentes entusiastas, pero se carece de evidencia rigurosa sobre su impacto en los resultados. En particular, se necesitan estudios aleatorizados controlados que evalúen su impacto en los resultados sociales y funcionales, tanto como los resultados clínicos y de uso de servicio.

Rob Whitley¹, Geoff Shepherd^{2,3}, Mike Slade⁴

¹Douglas Mental Health University Institute, Department of Psychiatry, McGill University, Montreal, Canada; ²Implementing Recovery through Organisational Change (ImROC), Nottinghamshire Healthcare NHS Foundation Trust, Nottingham, UK; ³Department of Health Services Research, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK; ⁴School of Health Sciences, Institute of Mental Health, University of Nottingham, Nottingham, UK

1. Slade M, Amering M, Farkas M et al. *World Psychiatry* 2014;13:12-20.
2. Perkins R, Meddings S, Williams S et al. *Recovery colleges 10 years on*. Nottingham: ImROC, 2018.
3. McGregor J, Repper J, Brown H. *J Ment Health Training Educ Pract* 2014; 9:3-15.
4. Gill K. *Health Issues* 2014;113:10-4.
5. Toney R, Knight J, Hamill K et al. *Can J Psychiatry* (in press).
6. Toney R, Elton D, Munday E et al. *Psychiatr Serv* 2018;69:1222-9.
7. Meddings S, McGregor J, Roeg W et al. *Ment Health Soc Incl* 2015;19:212-21.
8. Bourne P, Meddings S, Whittington A. *J Ment Health* 2018;27:359-66.
9. Crowther A, Taylor A, Toney R et al. *Epidemiol Psychiatr Sci* (in press).

DOI:10.1002/wps.20620

(Whitley R, Shepherd G, Slade M. Recovery colleges as a mental health innovation. World Psychiatry 2019;18:141-142)

Capacitación para primeros auxilios en salud mental: lecciones aprendidas de la difusión global de un programa de educación comunitaria

Muchas intervenciones de educación para la salud logran difusión limitada, aun cuando haya evidencia que apoye su eficacia¹. Consideramos que hay lecciones que aprender para quienes quieran difundir tales intervenciones de esos ejemplos raros en los que la difusión ha sido exitosa. Aquí describimos los factores que parecen fundamentar el éxito de uno de estos programas: la capacitación para primeros auxilios en salud mental (MHFA).

El programa de capacitación de MHFA lleva a cabo cursos que enseñan al público a proporcionar primeros auxilios en salud mental, lo cual se ha definido como la ayuda ofrecida a una persona que presente un problema de salud mental, experimente un agravamiento de un problema de salud mental existente o se encuentre en una crisis de salud mental; “los primeros auxilios se dan hasta que se recibe ayuda profesional adecuada o hasta que se resuelve

la crisis”². Los participantes son capacitados para: abordar, evaluar y ayudar a cualquier crisis; escuchar y comunicar sin juzgar; brindar apoyo e información; fomentar ayuda profesional apropiada, alentar a otros apoyos.

La capacitación en MHFA comenzó en Australia en el 2000 como una colaboración entre un voluntario que vivió una experiencia de salud mental (BAK) y un investigador (AFJ)³. A partir de este pequeño inicio, se difundió rápidamente en Australia y a otros países. Hacia mediados de 2018, más de 700.000 australianos se habían capacitado y el programa se había difundido a otros 25 países, con más de 2,7 millones de personas capacitadas a nivel mundial⁴.

Consideramos que seis factores determinan esta difusión exitosa.

El primero es que la capacitación en MHFA aprovecha el modelo de primeros auxilios conocido. Los miembros del público están familiarizados con la idea de que pueden ayudar en una urgencia de salud física si no se dispone de ayuda profesional, y muchas personas han tomado un curso de primeros auxilios. Es una extensión natural para expandir este concepto e incluir problemas de salud mental.

El segundo factor es que la capacitación en MHFA satisface una necesidad del público. Dado que la prevalencia de trastornos mentales es tan alta, miembros del público a menudo tendrán contacto con personas afectadas⁵. Muchas personas carecen de conocimiento y confianza en cómo ayudar, lo cual puede motivarlos a buscar capacitación.

El tercer factor es que el curso se ha ajustado para satisfacer diferentes necesidades. Además del curso estándar en MHFA para que los adultos asistan a otros adultos, los cursos en Australia se han ajustado a grupos de edad específicos (por ejemplo, adultos que ayudan a jóvenes, adultos que ayudan a personas mayores, adolescentes que ayudan a sus compañeros), roles profesionales (por ejemplo, estudiantes de medicina y de enfermería, profesionales legales) y grupos culturales (por ejemplo, personas indígenas, personas con antecedentes de no hablar inglés)⁶. Cuando la capacitación en MHFA se difunde en otros países (principalmente con altos ingresos), hay una adaptación a los idiomas locales, sistemas de salud y culturas, que incluye a grupos minoritarios.

El cuarto factor es que hay una fuerte asociación con la investigación. El contenido de la capacitación en MHFA se ha basado en guías de consenso de expertos desarrolladas utilizando estudios de Delphi⁷. Los expertos en estos estudios han sido profesionales de la salud mental y personas con experiencia vivida. Las guías han abarcado cómo ayudar a una amplia gama de problemas de salud mental y crisis que se presentan. El modelo Delphi también se ha utilizado para aprovechar la experiencia cultural en ayudar a las personas de grupos especiales (por ejemplo, australianos indígenas; refugiados e inmigrantes; personas lesbianas, gay, bisexuales y transgénero).

El otro dominio en el cual la investigación ha sido importante es en la evaluación de los resultados. Desde que se enseñaron los primeros cursos en MHFA, se recopilaron y se publicaron datos de evaluación⁸. Estos datos ahora se han expandido considerablemente y se han realizado 18 estudios controlados en varios países. Un análisis sistemático y metanálisis de estos estudios demostró mejoras en el conocimiento de primeros auxilios para la salud mental, reconocimientos de trastornos mentales, creencias sobre tratamientos, confianza en la ayuda, intenciones de ayudar y grado de ayuda realmente proporcionado⁹. La capacitación en MHFA también conduce a una reducción del estigma⁹.

El quinto factor es que la difusión es descentralizada más que centralizada. En Australia, la capacitación en MHFA es dirigida por Mental Health First Aid International. Esta organización capa-

cita a instructores pero no los emplea. Más bien, los instructores son empleados por organizaciones no gubernamentales (NGO), agencias de gobierno o empresas privadas. Esta descentralización ha permitido la comercialización local bien orientada por parte de instructores. Cuando la capacitación en MHFA se difunde en otros países, hay una asociación con una organización local, por lo general una NGO en salud mental o una agencia de gobierno. De nuevo, la difusión descentralizada facilita el despliegue al aprovechar el conocimiento local de una manera que no lo haría un modelo centralizado.

El sexto factor es que hay un modelo de financiación sostenible. En Australia, se han utilizado becas del gobierno y filantrópicas para el desarrollo, la difusión inicial y la evaluación de nuevos productos para capacitación, pero tales becas son limitadas en tiempo y no una base sostenible para la financiación continuada. Sin embargo, al igual que los primeros auxilios, la difusión de MHFA puede ser sostenible si se ofrecen cursos sobre una base de tarifa por servicio. Un objetivo a más largo plazo es para que la capacitación en MHFA sea aceptada como un requisito necesario para determinar los roles de servicios humanos, como en el caso de la capacitación en primeros auxilios físicos, lo cual facilitará su sustentabilidad.

En años recientes, MHFA International ha recibido muchas preguntas sobre la capacitación local de países con bajos y medianos ingresos. Sin embargo, los sistemas de salud importantes y las diferencias culturales entre estos países y Australia, donde el programa se originó, significan que se desconoce si es apropiado el contenido del curso y los modelos de implementación en estos contextos. En general, es limitada la evidencia en países con ingresos bajos y medianos sobre cómo traducir, adaptar e intensificar mejor las intervenciones de salud mental en la población que han demostrado beneficio en países con altos ingresos.

En el 2017, en colaboración con investigadores de China y Sri Lanka, nos fue concedido un apoyo económico por Alianza Global para las Enfermedades Crónicas y capacitación en MHFA para estos países. Este proyecto representa la primera iniciativa para adaptar formalmente la capacitación en MHFA a países con recursos más bajos. Recientemente iniciamos un programa similar de trabajo en colaboración con investigadores en Brasil, Chile y Argentina. Estos proyectos ofrecen oportunidades para identificar y evaluar los modelos más apropiados para adaptación cultural e implementación de programas de educación basados en la comunidad que tienen como propósito mejorar la salud de la población.

Anthony F. Jorm¹, Betty A. Kitchener², Nicola J. Reavley¹

¹Melbourne School of Population and Global Health, University of Melbourne, Parkville, VIC, Australia; ²Department of Psychology, Faculty of Health, Deakin University, Burwood, VIC, Australia

A.F. Jorm y N.J. Reavley fueron apoyados por becas para investigación por parte de Australian National Health and Medical Research Council.

1. Peters DH, Adam T, Alonge O et al. *BMJ* 2013;347:f6753.
2. Kitchener BA, Jorm AF, Kelly CM. *Mental Health First Aid International manual*. Melbourne: Mental Health First Aid International, 2015.
3. Jorm AF, Kitchener BA. *Aust N Z J Psychiatry* 2011;45:808-13.
4. Mental Health First Aid International. <https://mhfa.com.au/>.
5. Reavley NJ, Jorm AF. *Aust N Z J Psychiatry* 2015;49:906-13.
6. Mental Health First Aid International. <https://mhfa.com.au/courses>.
7. Jorm AF, Ross AM. *BJPsych Open* 2018;4:427-40.
8. Kitchener BA, Jorm AF. *BMC Psychiatry* 2002;2:10.
9. Morgan AJ, Ross A, Reavley NJ. *PLoS One* 2018;13:e0197102.

DOI:10.1002/wps.20621

(Jorm AF, Kitchener BA, Reavley NJ. Mental Health First Aid training: lessons learned from the global spread of a community education program. World Psychiatry 2019;18:142-143)

Nidoterapia: una intervención ambiental sistemática rentable

La noción de nidoterapia es conocida en salud mental, aunque la palabra en sí puede ser inusual para muchos. La familiaridad deriva de la percepción de que el medio ambiente es importante para ayudar y a la vez dificultar el restablecimiento tras enfermedades mentales. El componente añadido de la nidoterapia es que describe la manipulación sistemática y colaborativa del entorno para llevar a cabo esta tarea¹. La palabra deriva del latín *nidus*, o nido, ya que un nido de ave está ubicado idealmente para dar cabida a cualquier objeto que se coloque en el mismo. También conlleva las connotaciones de comodidad y de familiaridad encapsuladas en la palabra alemana *gemütlichkeit*, que no tiene un buen equivalente en inglés.

La práctica de la nidoterapia implica manipular todos los aspectos del entorno para lograr un mejor ajuste entre la persona y el contexto². En este contexto todos los aspectos del entorno –físico, social y personal– se vuelven relevantes. Este amplio rango es necesario pues, planteándolo en su sentido más literal, sentirse en casa encapsula estos tres componentes. Los adjetivos “sistemático” y “colaborativo” son muy relevantes aquí ya que, aunque los profesionales de la salud pueden considerar y a menudo utilizan los cambios ambientales en el curso de ayudar a las personas, raras veces hacen esto de una manera planeada en forma conjunta y coherente.

La nidoterapia en una forma menor la practicamos todos. Escogemos nuestras ocupaciones, nuestros lugares donde vivir, nuestras parejas sexuales y nuestras actividades recreativas, y al hacerlo estamos manipulando claramente nuestro entorno. Estas opciones son demasiado simples para considerarse como terapia pero para muchas personas con enfermedades mentales graves las opciones medioambientales son mucho más limitadas, y en casi todos los ejemplos extremos desde luego ni siquiera están presentes. En la práctica profesional de la nidoterapia, los problemas ambientales que se presentan no son sencillos. Se describen mejor como rompecabezas, ya que representan una serie de problemas interactivos complejos que exigen escrutinio cercano y análisis antes de la solución.

Muchos de ellos quedan bajo el encabezamiento de cambios ambientales deseados pero resistidos (DREC) por contraposición a otros cambios³. Es aquí donde entran en juego las habilidades de la nidoterapia. Cuando hay resistencia a un cambio factible que es deseado por el terapeuta lo mismo que por el paciente, este puede crearlo el paciente, las personas cercanas a él, el sistema en el cual se ubica al paciente o la preocupación excesiva en torno al riesgo. La última de estas es un obstáculo muy frecuente al cambio en personas con enfermedades mentales graves, pues el deseo de mayor autonomía del paciente choca con la inquietud en torno a peligros potenciales.

La práctica de la nidoterapia es relativamente simple en principio, pero puede provocar dificultades en la práctica. Tiene cuatro componentes: el desarrollo de una relación terapéutica, de manera que permita una buena comprensión de deseos y necesidades; el análisis ambiental que implica entornos físico, social y personal; el establecimiento de un plan para el cambio (la nidotrayectoria) y la vigilancia subsiguiente de la trayectoria². Los retos consisten en las dificultades de obtener buenas relaciones con personas que sienten que han sido persistentemente defraudadas, los problemas logísticos de efectuar un cambio adecuado cuando otros los obstaculizan por

múltiples motivos, y la necesidad de flexibilidad cuando se frustra el plan ambiental original.

El elemento colaborativo es muy importante. El rol del nidoterapeuta es actuar como un guía para el paciente no como un líder o director del cambio. Las decisiones ambientales son tomadas por el paciente y son su responsabilidad. Esto tiene especial relevancia cuando los problemas surgen en la nidotrayectoria. Si el paciente está comprometido a lograr que funcione el cambio, es más probable que supere las dificultades que obstaculizan la implementación, ya que la disonancia cognitiva entonces siempre errará por el lado de la nidotrayectoria planeada.

Quién debería practicar la nidoterapia es una pregunta más fácil de responder. En la práctica hemos encontrado que, aunque pueden necesitarse médicos experimentados para ayudar a escoger el momento del tratamiento y los cambios necesarios, otros profesionales, especialmente los que están al frente en la atención, pueden implementar mejor los cambios. En este sentido, los cuidadores a menudo no están en posición ideal para garantizar que haya un cumplimiento de los cambios y que se mantenga la motivación². Una de las ventajas de la nidoterapia es que los médicos al frente están disponibles en todos los países y no requiere inversión económica adicional, de manera que una consecuencia es que la nidoterapia es muy rentable⁴.

Muchos trastornos se pueden tratar mediante nidoterapia, y se puede describir como un tratamiento transdiagnóstico. En general, es aceptable considerar la nidoterapia cuando un problema no es susceptible de tratamientos basados en evidencia (por ejemplo, discapacidad intelectual, la mayor parte de los trastornos de la personalidad)⁵⁻⁷ o no ha respondido a tales tratamientos, para los cuales la mayor parte de la evidencia corresponde a la esquizofrenia⁸.

La mayoría de los médicos reconocen que muchos trastornos crónicos persisten porque están inmersos en situaciones tóxicas. Sin embargo, a este punto, con demasiada frecuencia aceptan estas situaciones como imposibles de cambiar y se entregan a lo que solo puede llamarse terapia paliativa pasiva: “Tiene que aceptar el lugar en que está; podemos apoyarlo en la medida de lo posible hasta que mejoren las cosas”. Esta no es una respuesta aceptable si el cambio es factible, que es el caso más frecuente.

En la actualidad la base de evidencia para las intervenciones ambientales es muy escasa. Esto parece deberse a una comparación paradójica de complejidad (hay tantos cambios ambientales posibles y sus interacciones que no se puede dar cabida a todos ellos), y simplicidad (todos los cambios ambientales son sencillos y no requieren habilidades especiales). Así que, un grupo amplio de intervenciones medioambientales en la salud mental forense –desde las comunidades terapéuticas, programas para habilitar los entornos y lo que se ha llegado a conocer como prescripción social⁹– se ha mantenido en el campo de la investigación cualitativa y solo raras veces ha recibido evaluación formal.

La prescripción social es la más reciente de estas, y en la actualidad se está promoviendo en algunos países, incluido el National Health Service en Inglaterra, como una ayuda a la atención primaria. La idea es simple. A los profesionales de la salud costosos con tiempo limitado para ayudar a resolver los problemas comunes, que incluyen la prevención lo mismo que el tratamiento, les pueden ayudar otros que incurren en menos costos para dar consejos y

apoyo. En algunos campos también se han asignado especialistas en prescripción social.

La nidoterapia es prescripción social, informada, sistemática y refinada. En consecuencia, merece un lugar en todos los servicios de salud mental.

Peter Tyrer

Centre for Psychiatry, Imperial College, London, UK

Más información sobre nidoterapia, incluida capacitación, puede encontrarse en www.nidotherapy.com.

1. Tyrer P, Sensky T, Mitchard S. *Psychother Psychosom* 2003;72:350-6.
2. Tyrer P, Tyrer H. *Nidotherapy: harmonising the environment with the patient*, 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2019.

3. Tyrer P. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15:972.
4. Ranger M, Tyrer P, Miloskeska K et al. *Epidemiol Psichiatr Soc* 2009;18:128-36.
5. Tyrer P, Tarabi SA, Bassett P et al. *J Intellect Disabil Res* 2017;61:521-31.
6. Spears B, Tyrer H, Tyrer P. *Personal Ment Health* 2017;11:344-50.
7. Tyrer P. *Taming the beast within: shredding the stereotypes of personality disorder*. London: Sheldon, 2018.
8. Chamberlain IJ, Sampson S. *Schizophr Bull* 2013;39:17-21.
9. Bickerdike L, Booth A, Wilson PM et al. *BMJ Open* 2017;7:e013384.

DOI:10.1002/wps.20622

(Tyrer P. Nidotherapy: a cost-effective systematic environmental intervention. World Psychiatry 2019;18:144-145)

Cognición no social y social en esquizofrenia: evidencia actual y orientaciones futuras

Michael F. Green, William P. Horan, Junghee Lee

Semel Institute for Neuroscience and Human Behavior, Department of Psychiatry and Biobehavioral Sciences, University of California, Los Angeles (UCLA), Los Angeles, CA, USA; Desert Pacific Mental Illness Research, Education and Clinical Center, Veterans Affairs Greater Los Angeles Healthcare System, Los Angeles, CA, USA; Veterans Affairs Program for Enhancing Community Integration for Homeless Veterans, Los Angeles, CA, USA

La alteración cognitiva en la esquizofrenia afecta una amplia gama de dominios cognitivos no sociales y sociales. Es una característica central de la enfermedad y conlleva implicaciones sustanciales para el tratamiento y el pronóstico. Nuestra comprensión de las causas, las consecuencias y las intervenciones en la alteración cognitiva en la esquizofrenia ha aumentado sustancialmente en los últimos años. Aquí analizamos una gama de temas, tales como: a) los tipos de disfunciones cognitivas, cognitivo-sociales y perceptuales en la esquizofrenia; b) cómo las disfunciones en la esquizofrenia son similares o diferentes a las observadas en otros trastornos; c) alteraciones cognitivas en el periodo prodrómico y en el curso de la vida en esquizofrenia; d) neuroimágenes de los sustratos neurales de cognición no social y social, y e) relaciones de la cognición no social y social con el desenlace funcional. En este artículo también se analizan los considerables esfuerzos que se han dirigido a mejorar alteraciones cognitivas en esquizofrenia a través de enfoques de psicofarmacología nuevos, corrección cognitiva, aleccionamiento cognitivo social y otros métodos alternativos. En la sección final, consideramos áreas que están surgiendo y que tienen el potencial de esclarecer en el futuro conceptos, tales como la interfaz de motivación y cognición, la influencia de la adversidad en la infancia, metacognición, el papel que desempeña la neuroinflamación, la modelación computacional, la aplicación de tecnología digital a distancia y nuevos métodos para evaluar la organización de la red cerebral. El estudio de la alteración cognitiva ha proporcionado una forma de abordar, analizar y abarcar una amplia gama de manifestaciones de esquizofrenia, y en última instancia puede afectar la forma en que definimos y diagnosticamos este trastorno complejo.

Palabras clave: Esquizofrenia, cognición, cognición social, neurociencia cognitiva, neurociencia social, desenlace funcional, intensificación cognitiva, corrección cognitiva, metacognición, modelación computacional, adversidad en la infancia, organización de la red cerebral.

(Green MF, Horan WP, Lee J. Nonsocial and social cognition in schizophrenia: current evidence and future directions. *World Psychiatry* 2019;18:146-161)

El estudio de la cognición tiene considerables implicaciones para comprender sistemas neurales, tratamiento y pronóstico de la esquizofrenia. Ha sido un interés importante de la investigación por mucho tiempo. ¿Cuánto? Eso depende.

Se puede aducir que la cognición ha sido un interés de la investigación de la esquizofrenia en los últimos 100 años, desde las observaciones esclarecedoras de Bleuler, Kraepelin y los primeros fenomenólogos¹⁻³. También se puede decir que ha sido un interés desde la inclusión de la psicología experimental en los estudios de esquizofrenia después de la Segunda Guerra Mundial⁴⁻⁶. O bien, ha sido un interés importante desde que los métodos en neurociencia cognitiva y las neuroimágenes asociadas inauguraron formas no invasivas para examinar el funcionamiento del cerebro en la esquizofrenia⁷⁻⁹. O cuando se descubrió y documentó su relevancia para las funciones cotidianas¹⁰⁻¹². O cuando comenzó a convertirse en un interés de los tratamientos de corrección farmacológica y cognitiva¹³⁻¹⁶. O, tal vez, finalmente está surgiendo el interés ahora con el desarrollo de una gran cantidad de conceptos y métodos nuevos.

En este artículo se consideran dos ramas de la cognición: no social y social. La cognición social comprende las capacidades mentales consideradas con más frecuencia, como atención/vigilancia, memoria de trabajo, aprendizaje y memoria, velocidad de procesamiento y razonamiento y resolución de problemas^{17,18}. También puede incluir procesos perceptuales, auditivos y visuales^{18,19}. La cognición social designa los procesos psicológicos que intervienen en percepción, codificación, almacenamiento, recuperación y regulación de información sobre otras personas y nosotros mismos²⁰⁻²³.

Primero resumimos el conocimiento acerca de algunos aspectos de la cognición en esquizofrenia que son crónicos y están bien establecidos. Luego proporcionamos un informe de la situación sobre los dominios cognitivos relevantes, los sustratos neurales de la cognición, la conexión con la integración en la sociedad y la diversidad de enfoques de tratamiento concebidos para mejorar la cognición en la esquizofrenia. En la última sección, presentamos una selección de temas que apenas han surgido en años recientes.

NATURALEZA DE LA ALTERACIÓN COGNITIVA SOCIAL Y NO SOCIAL EN LA ESQUIZOFRENIA

Dominios cognitivos relevantes a la investigación en esquizofrenia

La investigación en la cognición abarca una amplia gama de procesos que intervienen en percepción, procesamiento y generación de respuestas a estímulos del entorno físico y social para lograr objetivos y funcionar en forma adaptada durante el curso de la vida cotidiana.

En la actualidad está muy claro que la esquizofrenia conlleva una amplia gama de alteraciones cognitivas. Como se resume en la Tabla 1, la amplitud de la alteración abarca desde procesos perceptuales básicos hasta procesos cognitivos no sociales y sociales complejos. La tabla también proporciona ejemplos de tareas de funcionamiento en la vida cotidiana que se asocian a cada uno de esos procesos. Aquí resumimos los tipos de disfunciones cognitivas y perceptuales que típicamente se evalúan con tareas de cognición basadas en el desempeño y se utilizan en investigación en esquizofrenia.

Tabla 1 Dominios perceptuales, cognitivos no sociales y cognitivos sociales relevantes en esquizofrenia

Dominio	Descripción del proceso	Ejemplo en la vida real
Percepción		
Visual	Utilizar el sistema visual para percibir e interpretar lo que se observa en el entorno circundante	Identificar manifestaciones visuales estructurales en rostros u objetos
Auditiva	Utilizar el sistema auditivo para percibir e interpretar lo que se escucha en el entorno circundante	Distinguir entre tono o agudeza de las voces
Cognición no social		
Velocidad de procesamiento	Responder con rapidez y precisión cuando se realizan tareas perceptuales, motoras o cognitivas relativamente simples	Poder añadir rápidamente una serie de números o excluir cambio
Aprendizaje y memoria verbal	Capacidad de adquirir, almacenar y recuperar información verbal por más de unos minutos	Recordar una lista de productos a comprar en el supermercado o recordar lo que se leyó horas antes
Aprendizaje y memoria visuoespacial	Capacidad para adquirir, almacenar y recuperar información sobre objetos y ubicaciones espaciales durante más de unos minutos	Recordar dónde se colocó algo en un armario
Memoria de trabajo	Capacidad para mantener y manipular información "virtual" en un almacén temporal	Retener y marcar un número telefónico que le acaban de dar
Atención/vigilancia	Capacidad para responder a objetivos y no responder a no objetivos durante un periodo	Enfocar la atención mientras se reciben instrucciones o se lee un libro
Razonamiento y resolución de problema	Capacidad para aplicar y cambiar estrategias efectivamente para encontrar soluciones óptimas a problemas	Descifrar cómo obtener una cita importante cuando se descompone el automóvil
Cognición social		
Procesamiento de emoción	Capacidad para identificar eficazmente emociones (es decir, expresión facial) en otros y controlar las propias emociones	Poder identificar en el rostro del jefe si está enojado con uno
Percepción social	Capacidad para identificar roles sociales, reglas y contexto de señales no verbales que incluyen lenguaje corporal, prosodia y conocimiento de esquema social	Descifrar la relación entre dos personas con base en una muestra breve de conversación
Sesgo/estilo atribucional	La forma en que los individuos explican las causas y dan sentido a eventos o interacciones sociales	Saltar a la conclusión de que se está en peligro cuando se siente temeroso
Mentalización	Capacidad para representar los estados mentales de otros y hacer inferencias sobre sus intenciones y creencias	Poder adoptar la perspectiva de una persona durante una conversación

Cognición no social

La investigación en esquizofrenia se ha centrado predominantemente en la cognición no social (también designada como neurocognición). Los resultados de estudios documentan que las alteraciones cognitivas no sociales son manifestaciones generalizadas, sustanciales y fundamentales de la enfermedad. Se observan alteraciones en una gama de dominios, que se evalúan a través de tareas computarizadas o por escrito, la mayor parte suele incluir velocidad de procesamiento, aprendizaje verbal y memoria, aprendizaje y memoria visuoespacial, memoria de trabajo, atención/vigilancia y razonamiento y resolución de tareas²⁴.

La velocidad de procesamiento designa la capacidad para llevar a cabo operaciones cognitivas, que típicamente implican tareas perceptuales y motrices relativamente simples, con rapidez y eficiencia. El aprendizaje verbal y la memoria hacen referencia a la codificación inicial y recuerdo subsiguiente y reconocimiento de palabras y otras abstracciones (por ejemplo, historias,

pares de palabras) que implican lenguaje. El aprendizaje visuoespacial y la memoria también implican la codificación inicial y el recuerdo subsiguiente y reconocimiento de información no verbal como color, forma, movimiento y ubicación. La memoria de trabajo implica la retención temporal o la retención y manipulación, la información virtual, típicamente durante un periodo relativamente breve (por ejemplo, varios segundos), se puede evaluar con estímulos verbales o visuales. Atención/vigilancia designa la concentración sostenida durante periodos prolongados, lo cual es necesario para dirigir y enfocar la actividad cognitiva en estímulos específicos. Por último, razonamiento y resolución de problemas designa una serie de procesos cognitivos implicados en el pensamiento lógico y estratégico, generación e inicio de planes, y vigilancia de la conducta para resolver de manera flexible problemas y alcanzar metas. Estos dominios son bastante amplios, y los subprocessos específicos dentro de ellos, como el control cognitivo dentro del razonamiento y resolución de

problemas, suelen ser el centro de estudios específicos en esquizofrenia.

Todos estos dominios, cuando se evalúan de manera fiable, revelan notables diferencias entre esquizofrenia y grupos de comparación sanos. Entre los dominios, las personas con esquizofrenia suelen mostrar alteraciones que fluctúan entre 0,75 y 1,5 desviaciones estándar de las muestras sanas^{25,26}. En el contexto de alteraciones generalizadas en estos tipos de tareas, suelen encontrarse sobre todo disfunciones notables en los dominios de la memoria a largo plazo y la velocidad de procesamiento.

Varias vertientes convergentes de evidencia respaldan la conceptualización de alteraciones cognitivas no sociales como manifestaciones centrales de la enfermedad²⁷⁻²⁹. Las alteraciones cognitivas no sociales en gran parte dependen de síntomas psicóticos positivos, no pueden explicarse por las medicaciones antipsicóticas o sus efectos secundarios, están presentes a niveles equivalentes al momento del inicio de la enfermedad, son relativamente estables en

el curso del tiempo hasta una edad avanzada, y son detectables a niveles atenuados en familiares biológicos no afectados de pacientes y en muestras prodrómicas (es decir, muestras que se consideran con alto riesgo para psicosis). La evidencia de que la alteración cognitiva no social refleja una disfunción primaria asociada a vulnerabilidad a la esquizofrenia es por tanto fuerte y convincente.

Cognición social

El interés en la cognición social y su relación con la esquizofrenia es un avance más reciente, y la investigación en este campo ha crecido espectacularmente en los últimos 10-15 años. La cognición social es un campo muy amplio que abarca las operaciones mentales necesarias para percibir, interpretar y procesar información para las interacciones sociales adaptativas. Los aspectos de la cognición social estudiados con más frecuencia en la esquizofrenia son procesamiento de emociones y mentalización. Un número bastante pequeño de estudios ha analizado los campos de la percepción social y sesgo atribucional.

El procesamiento de emociones hace referencia amplia a la percepción y el uso (por ejemplo, regulación) de emociones en forma adaptativa, siendo la percepción/identificación de las emociones sociales el aspecto estudiado con más frecuencia en este campo. La mentalización designa la capacidad de inferir intenciones, disposiciones, emociones y creencias de otros, lo que incluye si son sinceros, sarcásticos o engañosos. Más de 50 estudios documentan invariablemente considerables alteraciones en percepción/procesamiento emocional ($d=0,89$) y mentalización ($d=0,96$)³⁰ en personas con esquizofrenia.

La percepción social evalúa la capacidad de un individuo para identificar roles sociales, reglas sociales y contextos sociales de señales no verbales (por ejemplo, entonación de la voz, lenguaje corporal, proxémica). Un pequeño número de estudios indica una gran alteración en este campo ($n=12$; $d=1,04$)³⁰ en personas con esquizofrenia.

Sesgo atribucional designa la forma en que diferentes individuos suelen inferir las causas de eventos positivos y negativos específicos, como tener más tendencia a atribuir intenciones hostiles a otros en situaciones sociales ambiguas. A diferencia de otras áreas cognitivas sociales, son ambivalentes los resultados en el número más pequeño de estudios de sesgo atribu-

cional con respecto a si las personas con esquizofrenia muestran o no muestran diferencias significativas en comparación con individuos sanos^{30,31}.

De modo similar a la cognición no social, hay evidencia creciente de que las alteraciones en procesamiento y emociones, mentalización y percepción social son manifestaciones centrales de la esquizofrenia que se presentan a un nivel equivalente en pacientes con inicio reciente, no secundarias a síntomas positivos o a efectos de medicamentos, relativamente estables en el curso de las enfermedades y detectables a niveles atenuados en familiares biológicos no afectados de pacientes y en muestras prodrómicas de individuos con alto riesgo^{32,33}.

Alteración perceptual en esquizofrenia

La percepción puede considerarse el paso inicial en la cognición. Se puede considerar la cognición como una cascada de eventos del procesamiento que empiezan con la percepción inicial y que dan lugar en pasos a los procesos mentales superiores. Si se degrada la información de la percepción, se verán afectados los pasos subsiguientes. Aunque menos estudiadas que las capacidades cognitivas no sociales de nivel superior (como memoria, resolución de problemas y atención), las personas con esquizofrenia también presentan una gama de disfunciones perceptuales, que incluyen problemas en el procesamiento de estímulos auditivos y visuales^{19,34}. Se han utilizado muchos paradigmas experimentales para explorar la alteración temprana del procesamiento visual y auditivo en la esquizofrenia. Aquí describimos brevemente una de cada modalidad sensorial.

El paradigma de enmascaramiento visual es una forma de demostrar el procesamiento visual temprano con precisión temporal excelente³⁵. En este paradigma, un objetivo visual va seguido o precedido de una "máscara", que puede imbricarse por completo o rodear el objetivo. Cuando la máscara sigue el objetivo, se denomina enmascaramiento retrospectivo; cuando la máscara precede al objetivo, se denomina enmascaramiento prospectivo. Datos de numerosos laboratorios por lo general muestran alteración en la esquizofrenia durante el enmascaramiento retrospectivo en comparación con controles sanos³⁶⁻³⁸. Las alteraciones perceptuales visuales evaluadas con los paradigmas de enmascaramiento visual en la esquizofrenia están

relacionadas con la cognición social y no social^{39,40}, lo cual es congruente con un modelo de cascada de la cognición.

Disfunciones en el procesamiento de información auditiva constantemente se han identificado en pacientes con esquizofrenia crónica, de inicio reciente y sin medicación, y en individuos con alto riesgo clínico para desarrollar psicosis (es decir, prodrómica)^{34,41-43}. Un índice de evaluación auditiva temprana que se suele utilizar es la negatividad desigual (MMN), que es un potencial relacionado con un evento desencadenado en respuesta a sonidos desviantes infrecuentes interpuestos en la presentación repetida de un sonido estándar⁴⁴. Se considera que la MMN refleja procesamiento de información preatencional automática que puede desencadenarse sin dirigir la atención a estímulos⁴⁴. Tiende a correlacionarse con medidas de cognición no social^{41,45}, cognición social⁴⁶ y desenlace funcional^{47,48}.

Alteración cognitiva en esquizofrenia frente a otros trastornos

Se han llevado a cabo considerables investigaciones para comparar la magnitud y el patrón de alteraciones cognitivas de la esquizofrenia con otros trastornos. Por lo que respecta a comparaciones con trastornos neurológicos, pacientes con esquizofrenia mostraron un patrón distintivamente diferente de alteraciones cognitivas con respecto a aquellos con demencia; por ejemplo, la retención de la memoria (es decir, retención de información que ya se aprendió, por contraposición a cuánto tiempo requirió aprender el material en primera instancia) está notablemente alterada en la enfermedad de Alzheimer, pero íntegra en la esquizofrenia^{49,50}. Los patrones distintivos de alteración cognitiva entre la esquizofrenia y la demencia indican que operan diferentes mecanismos subyacentes.

El patrón de alteraciones cognitivas en esquizofrenia también se ha comparado con otros trastornos psiquiátricos, como trastorno bipolar. En un metanálisis⁵¹ se encontró que pacientes con esquizofrenia tenían alteración, en comparación con controles sanos en la función cognitiva no social premórbida con una magnitud de efecto de 1,30, aproximadamente, mientras que pacientes bipolares mostraban una magnitud de efecto de 0,6. También se observó un patrón similar en un metanálisis de pacientes con primer episodio de trastorno bipolar o esquizofrenia⁵². Pacientes con esquizofrenia también mostraron alteración en múltiples dominios

cognitivos sociales en comparación con controles (magnitudes de efecto 0,88-1,04)³⁰ y pacientes con trastorno bipolar (magnitudes de efecto 0,39-0,57)⁵³. Notablemente, pacientes con trastornos afectivos que tienen un antecedente de psicosis al parecer muestran alteraciones que son equivalentes a los de pacientes con esquizofrenia en algunos dominios cognitivos (por ejemplo, atención, memoria de trabajo), pero no en otros (es decir, velocidad de procesamiento)⁵⁴. En consecuencia, pacientes con esquizofrenia muestran mayor alteración en cognición no social y social en comparación con los que tienen trastorno bipolar.

Recientemente, en algunos estudios se han comparado alteraciones cognitivas sociales en esquizofrenia con las del autismo, generando hallazgos ambivalentes. Específicamente, algunos estudios mostraron alteraciones equivalentes entre individuos con esquizofrenia y adultos con autismo en el reconocimiento del afecto facial y la mentalización^{55,56}. Sin embargo, otros comunicaron que pacientes con esquizofrenia mostraban un desempeño más deficiente en una tarea de reconocimiento auditivo de afecto, pero mejor desempeño en una tarea de mentalización, en comparación con adultos con autismo^{57,58}. Dada la escasez de comparaciones sobre la cognición no social, aún no se ha determinado si estos dos trastornos muestran patrones distintivos de alteración entre dominios sociales y no sociales.

Alteración cognitiva en fases de enfermedad y en el curso de la vida

En considerable literatura se ha analizado la alteración cognitiva en las diferentes fases de la esquizofrenia. Varios metanálisis han mostrado alteraciones cognitivas en individuos que tienen alto riesgo de psicosis^{33,59} que presentan su primer episodio de psicosis⁶⁰ o que padecen esquizofrenia crónica⁶¹. Entre individuos con alto riesgo clínico de psicosis, los que más tarde desarrollaron psicosis no fueron diferentes de los que no la desarrollaron en varios dominios de la cognición no social⁶².

Estos hallazgos plantean por lo menos dos interrogantes fascinantes. La primera es si las alteraciones cognitivas se modifican en el curso de la enfermedad (por ejemplo, deterioro o mejoría a medida que cambian los síntomas clínicos). Estudios longitudinales con pacientes que recientemente experimentaron episodios psicóticos mostraron que el desempeño de tareas cognitivas se

mantuvo estable durante el curso del tiempo. Por ejemplo, los niveles de alteración cognitiva no social al inicio de los síntomas psicóticos fueron similares a los de la evaluación del seguimiento a 2 o 10 años⁶³. Asimismo, el desempeño de pacientes con primer episodio de esquizofrenia en tareas cognitivas sociales fue estable durante cinco años⁶⁴. Sin embargo, algunos estudios indican que pacientes con esquizofrenia de edad avanzada (por ejemplo, mayores de 65 años) muestran agravamiento del desempeño cognitivo no social^{65,66}.

La segunda interrogante es si las alteraciones cognitivas están presentes incluso antes que comiencen a surgir las manifestaciones clínicas (es decir, en el periodo premórbido). Hallazgos de estudios basados en la población en gran parte respaldan disfunciones premórbidas en la cognición no social en la esquizofrenia. Por ejemplo, individuos que más tarde desarrollaron esquizofrenia mostraron alteración de la cognición incluso antes de los 10 años de edad^{67,68}. Los sujetos que más tarde desarrollaron esquizofrenia también mostraron disfunciones crecientes en la cognición en el curso del tiempo, sobre todo durante la adolescencia^{69,70}. Aún no se ha determinado si individuos que desarrollan esquizofrenia también muestran disfunciones premórbidas en la cognición social.

NEUROIMÁGENES FUNCIONALES Y ALTERACIÓN COGNITIVA EN LA ESQUIZOFRENIA

Durante las últimas dos décadas, se ha realizado una cantidad extraordinaria de investigaciones para caracterizar las bases neurales de la alteración cognitiva en la esquizofrenia, utilizando diversos métodos de neuroimágenes y electrofisiológicos.

Aquí abordaremos brevemente hallazgos de estudios en que se utilizan imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI), ya que este es el principal método utilizado para explorar la especificidad regional y los circuitos neurales relacionados con alteración cognitiva en la esquizofrenia. En vez de tratar de resumir la literatura disponible tan extensa, describimos los tipos de estrategias que se han estado utilizando.

Patrones de activación regional y alteración cognitiva

Investigación previa en que se ha utilizado fMRI se ha centrado en la activación

regional asociada a una función cognitiva específica. En general, esta línea de investigación ha demostrado que pacientes con esquizofrenia muestran activaciones anormales de regiones clave en fMRI en comparación con controles sanos en tareas cognitivas.

Si utilizamos la memoria de trabajo como un ejemplo, pacientes con esquizofrenia mostraron menos activación de la corteza prefrontal dorsolateral y la corteza parietal posterior en la fMRI⁷¹⁻⁷³, aunque el patrón exacto de activaciones de fMRI en estas regiones puede variar con base en las características de la tarea^{74,75}. Durante las tareas de memoria a largo plazo, pacientes con esquizofrenia mostraron reducción en la activación en las regiones temporales mediales en fMRI, entre ellas, hipocampo y corteza prefrontal dorsolateral y ventrolateral^{76,77}. Durante una tarea de percepción visual, pacientes con esquizofrenia mostraron reducción de la activación en el complejo occipital lateral en la fMRI^{78,79}.

Además de estos hallazgos de reducción de la activación durante tareas cognitivas, a veces hay informes de hiperactivación en la esquizofrenia. Cuando la hiperactivación se observa en regiones del cerebro que normalmente son activadas para esa función cognitiva específica (por ejemplo, hiperactivación en la corteza prefrontal dorsolateral durante la memoria de trabajo^{80,81}), suelen atribuirse a reclutamiento ineficiente de recursos neuronales. En cambio, estudios que han mostrado hiperactivación en regiones diferentes de las que suelen intervenir en una tarea cognitiva dada⁸² se consideran como evidencia de procesos compensadores en la esquizofrenia.

En menos estudios se han analizado las bases neurales de la alteración cognitiva social en esquizofrenia, pero evidencia emergente indica activaciones neurales anómalas también en este dominio. Por ejemplo, análisis metanalíticos de estudios de fMRI sobre el reconocimiento facial del afecto^{83,84} han demostrado hipofunción en regiones sociales del cerebro clave, tales como amígdala y circunvolución fusiforme, e hiperactivación en regiones del cerebro que no suelen asociarse al reconocimiento facial del afecto, como el lóbulo parietal y el surco parietal superior.

Asimismo, se ha observado activación neural anómala durante la mentalización⁸⁵. Pacientes con esquizofrenia mostraron hipoactivación en varias áreas relacionadas con mentalización, incluyendo corteza prefrontal medial, unión temporoparietal posterior y corteza prefrontal ventromedial, así

como hiperactivación en la sección dorsal de la unión temporoparietal.

Se ha realizado menos investigación sobre un proceso cognitivo social integrativo como la empatía (es decir, compartir, comprender y responder a experiencias emocionales de otra persona)⁸⁶⁻⁸⁸. Durante tareas de empatía cognitiva (igual que mentalización), pacientes con esquizofrenia mostraron una reducción de la activación en varias regiones clave en la fMRI, tales como corteza prefrontal medial y precúneo^{89,90}, mientras que se observó activación neural normal durante tareas de empatía afectiva (también llamada compartir afecto)^{91,92}.

Conectividad funcional y alteración cognitiva

Investigadores están analizando cada vez más las conexiones entre regiones y redes neurales relacionadas con los procesos cognitivos⁸⁰. Durante tareas de memoria de trabajo, pacientes con esquizofrenia mostraron varias formas de conectividad reducida en comparación con controles: entre corteza prefrontal y corteza parietal^{93,94}, entre tálamo y regiones frontoparietales⁹⁵ y entre corteza prefrontal y ganglios basales⁹⁶. Asimismo, durante tareas de memoria episódica, pacientes con esquizofrenia mostraron disminución de la conectividad entre regiones del hipocampo y frontales^{97,98}.

Asimismo, estudios sobre alteración cognitiva social indicaron que se alteran los circuitos neurales asociados. Por ejemplo, en comparación con controles, pacientes con esquizofrenia mostraron reducción en la conectividad funcional que abarca las estructuras límbicas (incluida la amígdala) durante el procesamiento facial del afecto^{99,100}. Durante una tarea de mentalización, pacientes con esquizofrenia mostraron conectividad reducida entre la unión temporoparietal y las regiones del lóbulo temporal (incluido el hipocampo y la circunvolución temporal media) en comparación con controles.¹⁰¹

Aunque los estudios de conectividad proporcionan información sobre las formas y el grado en que interactúan las regiones, ahora se está dirigiendo la investigación a estudios más refinados de la organización en red y los métodos de teoría de gráficos que permiten analizar cómo se comunican grandes series de nodos (véase adelante la sección sobre “Organización de la red del cerebro”).

IMPLICACIONES DE LA ALTERACIÓN COGNITIVA PARA LA INTEGRACIÓN SOCIAL

El advenimiento de medicamentos antipsicóticos en la década de 1950 fue un cambio de paradigma en el tratamiento y pronóstico de la esquizofrenia¹⁰², pero su repercusión fue más reducida que lo que se previó inicialmente. Los medicamentos mitigaban síntomas psicóticos en la mayoría de personas con esquizofrenia, y se esperaba que tal mejoría se acompañase de mejor integración social. Esto no ocurrió. Lamentablemente, el advenimiento de antipsicóticos tuvo escaso impacto en los desenlaces funcionales^{103,104}. Después de algún tiempo se apreció la diferencia clave entre remisión (es decir, reducción de síntomas) y restablecimiento (es decir, participación completa en actividades sociales, laborales e independientes), lo que depende de otros factores, incluida la cognición.

Hay una literatura muy sustancial sobre la relación entre alteración cognitiva y desenlace funcional en la esquizofrenia. Por ejemplo, una búsqueda en PubMed mediante los términos “esquizofrenia”, “cognición” y “funcionamiento” generó más de 200 artículos publicados sobre este tema cada año entre 2011 y 2017.

Cognición no social y desenlace funcional

Todos los análisis previos se han centrado en la cognición no social^{10-12, 105}. Demostraron que la alteración cognitiva tiene relaciones fiables con los desenlaces funcionales en la esquizofrenia. Estos desenlaces han incluido funcionamiento social (por ejemplo, éxito en el trabajo, vida independiente) o la capacidad para adquirir habilidades en los programas de rehabilitación para muestras de pacientes internados. La congruencia de las relaciones fue impresionante, pero las fuerzas de las asociaciones fueron típicamente del rango medio (por ejemplo, $r=0,3$) al considerar los dominios cognitivos individuales. Las relaciones fueron en general más potentes ($r=0,5$ o mayores) cuando múltiples dominios se combinaron para formar puntuaciones compuestas¹¹.

Esta asociación entre cognición no social y pronóstico se ha reproducido en muchos países, en diferentes idiomas, con diferentes tipos de evaluaciones cognitivas y en diferentes grupos de pacientes. Ade-

más, se ha observado en diferentes fases de enfermedad, lo que incluye la fase prodrómica¹⁰⁶ y el primer episodio¹⁰⁷. Las relaciones están presentes en estudios prospectivos lo mismo que en transversales, lo que indica que la alteración cognitiva es un predictor legítimo de funcionamiento social subsiguiente. Por ejemplo, varios estudios han mostrado asociaciones significativas con el pronóstico hasta 2-4 después de la evaluación inicial¹⁰⁸⁻¹¹¹.

Cognición social y desenlace funcional

Después de las conexiones documentadas entre cognición no social y desenlace funcional en esquizofrenia, el interés se dirigió hacia las asociaciones entre cognición social y desenlaces. Pronto resultó evidente que estas últimas asociaciones por lo menos eran tan considerables, y a menudo más, que las observadas para la cognición no social^{112,113}.

Se informaron asociaciones medias a altas entre dominios cognitivos sociales y el funcionamiento social, mostrando la mentalización la relación más potente en un metanálisis¹¹³. En este metanálisis se informó que la cognición social explicaba alrededor de 16% de la varianza en el funcionamiento social, mientras que la cognición no social explicaba cerca del 6%.

Se ha visto que la relación entre cognición social y funcionamiento persiste en el curso del tiempo. Por ejemplo, pueden verse en un año asociaciones significativas entre cognición social inicial y funcionamiento social¹⁰⁷ e incluso cinco años⁶⁴ más tarde.

Trayectorias de la cognición no social y social al funcionamiento

La interrogante actual ya no es *si* sino más bien *cómo* la cognición está relacionada con el desenlace funcional. Considerando la naturaleza tan compleja del funcionamiento social en la esquizofrenia o cualquier otro trastorno, resulta claro que muchas de las relaciones observadas entre cognición e integración social implican variables mediadoras.

La identificación de tales mediadores clave es muy importante, pues puede sugerir objetivos terapéuticos específicos. Si identificamos un mediador clave del desenlace funcional, esto sería un objetivo racional para la intervención, sobre todo

porque se consideraría que es más cercano (es decir, más proximal) al desenlace de interés final.

En una serie inicial de estudios se evaluó si aspectos de la cognición social (por ejemplo, percepción de la emoción y percepción social) actúan como mediadores entre procesos cognitivos no sociales y desenlaces diarios funcionales, demostrados mediante la reducción significativa o eliminación de la relación directa entre cognición no social y desenlace. Los resultados fueron congruentes: en estos modelos, la cognición social actúa como un mediador para el desenlace funcional^{39,114,115}, de manera que cerca del 25% de la varianza en el desenlace funcional es explicable por tales modelos de mediación¹¹⁵.

Estos modelos son limitados en el grado de explicación que proporcionan. Los modelos de múltiples pasos con algunas variables interpuestas pueden ser más informativos sobre la(s) trayectoria(s) al desenlace funcional en la esquizofrenia. Sin embargo, estos últimos modelos requieren análisis más refinados, como la modelación de la ecuación estructural, y son difíciles de evaluar a menos que se tenga un número suficiente de variables, un tamaño de muestra considerable y una teoría aceptable con respecto a cómo se espera que interactúen las variables.

Más allá de la cognición social, otras variables interpuestas adicionales entre la cognición social y el desenlace funcional son las creencias derrotistas (es decir, un individuo mantiene creencias negativas generalizadas sobre su capacidad para llevar a cabo tareas con éxito^{116,117}) y factores motivacionales^{118,119}. En un estudio de nuestro grupo en que se utilizó modelación de ecuación estructural se demostró apoyo para una trayectoria única de la percepción visual temprana (medida con enmascaramiento retrospectivo visual) al desenlace funcional a través de cognición social, creencias derrotistas y síntomas negativos motivacionales¹²⁰. Los resultados indicaron que la cognición y la motivación pueden representarse en una sola trayectoria.

Surgió un patrón de relaciones más complejo en un estudio multicéntrico estandarizado a gran escala en que se analizaron las trayectorias desde el procesamiento auditivo temprano (incluida MMN y otros potenciales relacionados con eventos iniciales) hasta el desenlace funcional¹²¹. A diferencia del estudio de modelación previa, en esta investigación no se incluyeron medidas de cognición social o creencias derrotistas. El modelo final demostró una trayectoria

indirecta que pasó desde la cognición a los síntomas negativos y también una trayectoria separada desde síntomas motivacionales/experienciales negativos hasta el funcionamiento. Es decir, una sola trayectoria desde la cognición hasta la motivación y el funcionamiento no explicó del todo los datos, tal vez porque no se incluyeron en el modelo las creencias derrotistas.

Un tercer modelo proviene de un estudio multicéntrico italiano a gran escala que mostró múltiples trayectorias indirectas entre cognición no social y funcionamiento. Los síntomas cognitivos y negativos sociales fueron importantes, pero también lo fueron otros factores como estigma interiorizado, resiliencia y compromiso con los servicios¹²².

Por lo general, estos estudios de modelación compleja son extremadamente valiosos para señalar y evaluar mecanismos mediante los cuales la percepción y cognición pueden dar lugar al funcionamiento a través de una serie de variables interpuestas. Sin embargo, la pregunta clave es si las variables cognitivas y las variables motivacionales de trayectorias simples frente a múltiples permanecen sin resolverse.

INTERVENCIONES PARA ALTERACIONES COGNITIVAS

En la última década, ha habido considerable entusiasmo por desarrollar nuevos tratamientos que se dirijan a alteraciones cognitivas no sociales y sociales como un medio de mejorar los desenlaces funcionales en la esquizofrenia.

Para la cognición no social, la Investigación de Medición y Tratamiento para Mejorar la Cognición en Esquizofrenia (MATRICS) una iniciativa del US National Institute of Mental Health (NIMH), desplegó esfuerzos importantes para descubrir nuevas estrategias farmacológicas. Hubo un considerable conjunto de investigaciones sobre intervenciones de corrección cognitiva. En general, los resultados han sido ambiguos.

La cognición social ha sido un tema más reciente de investigación para el desarrollo del tratamiento. Los esfuerzos se han centrado predominantemente en estrategias de capacitación psicosocial, que son alentadoras, y solo algunos estudios consideran estrategias farmacológicas.

Más allá de estos enfoques principales en el tratamiento, también consideramos evidencia emergente de que intervenciones alternativas como ejercicio físico y neuro-

modulación, pueden resultar útiles como auxiliares para mejorar la cognición.

Cognición no social

Estrategias farmacológicas

Se han propuesto una amplia gama de mecanismos potenciales que implican diversos sistemas de neurotransmisores para el mejoramiento farmacológico de la cognición no social¹²³. Casi todos los estudios se han centrado en agentes glutamatérgicos y colinérgicos, y un menor número de ellos se ha dirigido a otros neurotransmisores, como serotonina, dopamina, GABA y noradrenalina.

Pese a considerables esfuerzos en docenas de estudios, estos compuestos no han sido siempre exitosos para mejorar la cognición y el funcionamiento. En general, en un metanálisis reciente¹²⁴ se informó que entre todos los estudios disponibles (n=93) hubo un efecto significativo, aunque bastante pequeño (g de Hedges=0,10) para la cognición global, sin efectos significativos para algún subdominio cognitivo.

En relación con el sistema de neurotransmisores en particular, la literatura se caracteriza por falta de replicación, y solo algunos compuestos farmacológicos han mostrado algún indicio de beneficios positivos. Los hallazgos más sólidos fueron para agentes farmacológicos que actúan predominantemente en el sistema glutamatérgico (cognición global: $g=0,19$, $n=29$; memoria de trabajo: $g=0,13$, $n=20$). Subanálisis de agentes glutamatérgicos específicos implicaron un beneficio pequeño a mediano significativo para agonistas de receptor del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolopropiónico (AMPA) sobre la memoria de trabajo ($g=0,28$; $n=5$) y una tendencia no significativa para memantina/amantadina en la cognición global ($g=0,34$; $n=6$). Hubo pocos hallazgos para otros sistemas neurotransmisores: los inhibidores de colinesterasa mostraron un efecto pequeño pero significativo sobre la memoria de trabajo ($g=0,26$; $n=6$), y agentes dopaminérgicos mostraron un efecto no significativo sobre el dominio de razonamiento ($g=0,34$; $n=4$).

Pese a varios estudios de fase II positivos que muestran mejor cognición, estos hallazgos no se han reproducido en estudios de fase III a mayor escala. En consecuencia, todavía se está tratando de identificar intervenciones farmacológicas para la intensificación cognitiva en esquizofrenia que muestre eficacia en estudios multicéntricos.

Rehabilitación cognitiva

En comparación con los métodos farmacológicos, las intervenciones psicossociales para la rehabilitación cognitiva han producido hallazgos más alentadores. En una amplia gama de estrategias de rehabilitación cognitiva se han utilizado ejercicios computarizados o no computarizados (por escrito) con incrementos ajustados en la dificultad a medida que los participantes avanzan a través de lo que suelen ser varios meses de tratamiento relativamente intensivo.

Las intervenciones para rehabilitación cognitiva pueden clasificarse en dos dimensiones amplias; objetivo terapéutico y modalidad terapéutica¹²⁵. El objetivo terapéutico puede fluctuar desde habilidades perceptuales básicas que utilizan un enfoque “ascendente” (aleccionamiento en el procesamiento sensorial a nivel inferior para afectar los procesos neuroplásticos que al parecer se generalizan a resultados cognitivos y funcionales a un nivel superior) hasta habilidades cognitivas de nivel superior utilizando un enfoque “descendente” (se presupone que las mejoras se generalizarán a nivel inferior y funcionamiento social). La modalidad terapéutica puede fluctuar desde la administración autodirigida de ejercicios de aleccionamiento cognitivo con mínima participación del terapeuta, hasta ejercicios de aleccionamiento cognitivo integrado con vigilancia de la estrategia, transición u otros tratamientos psicossociales adicionales.

Un metanálisis de 40 estudios demostró que, independientemente del objetivo o modalidad de tratamiento, la corrección cognitiva muestra beneficios importantes y moderados por lo que respecta a la casi transferencia a pruebas cognitivas sin aleccionamiento ($d=0,45$ para cognición global)¹²⁶. Además, estos beneficios fueron perdurables en las evaluaciones en el seguimiento después del tratamiento activo ($d=0,43$). Notablemente, más allá de la mejora en la tarea cognitiva, hay evidencia emergente de que la corrección cognitiva también se asocia a cambios estructurales significativos (de sustancia gris y blanca) y funcionales (sobre todo en regiones prefrontal y talámica) del cerebro¹²⁷.

Sin embargo, es importante que la modalidad de tratamiento es un medidor clave de generalización para mejoras en el funcionamiento social. En concreto, el efecto de la corrección cognitiva es moderado cuando se combina con rehabilitación

psiquiátrica complementaria ($d=0,60$), pero solo pequeña y marginalmente significativa cuando el entrenamiento cognitivo se proporciona en forma independiente ($d=0,19-0,29$)¹²⁸. En consecuencia, aunque la corrección cognitiva por lo general produce beneficios moderados en el desempeño de tareas cognitivas, puede ser necesario administrar intervenciones adicionales (por ejemplo, rehabilitación vocacional, transición estratégica o aleccionamiento en habilidades) a fin de lograr beneficios funcionales significativos en la vida real.

Estrategias emergentes

Hay claramente amplio margen de mejora en el tratamiento de la alteración no social en la esquizofrenia. Hasta ahora los esfuerzos por desarrollar nuevos medicamentos han sido desalentadores. Aunque ha habido más adelantos para los métodos de rehabilitación cognitiva integrados a nivel de grupo, hay una variabilidad individual sustancial en la respuesta al tratamiento y muchos pacientes muestran escaso beneficio. Una posible trayectoria en el futuro es examinar si el efecto de la corrección cognitiva integrada se refuerza cuando se combina con tratamiento farmacológico. Este es un campo activo de investigación, aunque los resultados preliminares han sido ambivalentes¹²⁹.

Otra posibilidad que ha surgido en años recientes implica el uso de métodos nuevos de intensificación no farmacológica que pretenden promover la neuroplasticidad, como el ejercicio físico y la neuroestimulación. Un metanálisis reciente demostró que el ejercicio físico puede mejorar la cognición en esquizofrenia en comparación con actividades de control no aeróbicas¹³⁰. Estos hallazgos alentadores han dado lugar a pocos estudios preliminares que han demostrado que la combinación de corrección cognitiva más ejercicio aeróbico conduce a mejoras diferenciales en algunos aspectos de la cognición y el funcionamiento¹³¹. Asimismo, con base en hallazgos de que la estimulación con corriente continua transcranial (tDCS) puede mejorar algunos aspectos de la cognición en la esquizofrenia, en algunos estudios preliminares a pequeña escala se han comunicado beneficios diferenciales de la rehabilitación cognitiva breve más tDCS (frente a tratamiento simulado) como intervenciones en las tareas cognitivas con aleccionamiento^{131,132}.

Cognición social

Estrategias de aleccionamiento

Durante la última década, ha habido considerables adelantos en el desarrollo de tratamientos psicossociales para la cognición social en la esquizofrenia. Estudios iniciales de prueba de concepto demostraron que intervenciones “dirigidas” breves y centradas en un solo dominio cognitivo social (por ejemplo, percepción del afecto) condujeron a mejoras significativas en las tareas^{133,134}. Dada la naturaleza compleja y multifacética de interacciones sociales y la amplia gama de dificultades en el funcionamiento social que se observa en la esquizofrenia, el campo se ha desviado hacia “tratamientos exhaustivos” que abordan múltiples dominios cognitivos sociales más que simples. Se dispone típicamente de tratamientos a base de grupo interactivos que incorporan una gama de estímulos visuales, auditivos y en video que ilustran estímulos sociales aunque también se han desarrollado otros formatos, como intervenciones computarizadas individuales¹³⁵.

Los resultados hasta la fecha proporcionan varios motivos para optimismo. En un metanálisis reciente de 16 estudios¹³⁶, realizado en diversos contextos culturales, se informaron mejoras medianas a considerables en los dos dominios más frecuentemente evaluados: identificación facial del afecto ($d=0,84$ en 12 estudios) y mentalización ($d=0,70$ en 13 estudios). Las magnitudes de efecto también fueron considerables para diversos estudios más pequeños en que se evaluó la percepción social ($d=1,29$ en cuatro estudios) y pequeños a medianos para el sesgo atribucional ($d=0,30-0,52$ en siete estudios).

Notablemente, los beneficios relacionados con el tratamiento en cognición social no se acompañan de mejoras en la cognición no social¹³⁶, lo que indica que los cambios cognitivos sociales son independientes de cambios en la cognición no social.

En congruencia con esta noción, la rehabilitación cognitiva no social por sí sola no da lugar a mejoras cognitivas sociales significativas¹²⁸. Más allá de las mejoras en el desempeño en tareas cognitivas sociales, la evidencia preliminar también indica que las intervenciones cognitivas sociales producen cambios estructurales y funcionales detectables en el cerebro¹³⁷.

Aunque estos hallazgos son muy alentadores, este es un campo de investigación relativamente nuevo, y se han de tomar en cuenta diversos factores¹³⁸. En primer

lugar, casi todos los estudios han incluido muestras pequeñas (<20), la calidad metodológica varía considerablemente, y en gran parte se desconoce la durabilidad de los efectos del tratamiento. En segundo lugar, en la actualidad no hay un consenso en el campo sobre una serie óptima de criterios de valoración de la cognición social para los estudios clínicos. En tercer lugar, no se ha demostrado de manera invariable la posibilidad de generalización de los beneficios del tratamiento a mejoras significativas en el funcionamiento cotidiano.

En consecuencia, existen varias interrogantes sin respuesta. Por ejemplo, no está claro cuál tipo de tratamiento cognitivo social (por ejemplo, basado en grupo frente a individualizado basado en computadora) es óptimo, o cuáles formatos de tratamiento pueden equipararse mejor con las características personales de participantes.

Estrategias emergentes

Algunas iniciativas para desarrollar métodos farmacológicos para cognición social en esquizofrenia se han centrado en oxitocina. Aprovechando evidencia básica y clínica considerable de que este neuropéptido mejora la prominencia de la información social^{139,141} en una serie de estudios se ha analizado la repercusión de la oxitocina intranasal, utilizando estrategias de administración individuales o repetidas, sobre tareas cognitivas sociales. Los resultados han sido ambivalentes. En un metanálisis reciente de 12 estudios en que se aleatorizó a participantes para que recibieran oxitocina frente a placebo, no se encontró un efecto general para las medidas de cognición social, aunque hubo algún indicio (en un pequeño número de estudios) de un efecto significativo (aunque pequeño, $d=0,20$) para las tareas de nivel superior (por ejemplo, mentalización) pero no de nivel inferior¹⁴².

En dos estudios se evaluó la intensificación de oxitocina durante el curso de programas de entrenamiento cognitivo social, utilizando estrategias muy diferentes, y se obtuvieron hallazgos ambivalentes. Un grupo administró oxitocina (frente a placebo) solo antes de cada sesión de aleccionamiento, y encontró mejora diferencial en un aspecto de la empatía (cuán bien alguien puede rastrear cambios momentáneos en el estado de ánimo de otra persona, referidos como precisión empática)¹⁴³, mientras que en el otro estudio se utilizó dosis crónica dos veces al día durante el tratamiento y no

se encontraron beneficios en la cognición social¹⁴⁴.

Además de la oxitocina, algunos estudios han comenzado a analizar la posibilidad de mejorar la cognición social en esquizofrenia a través del ejercicio físico y la neuroestimulación con tDCS. Solo en algunos estudios se han analizado los efectos del ejercicio, proporcionando resultados alentadores tempranos ($g=0,71$, con base en tres estudios)¹³¹. Un estudio inicial realizado por nuestro equipo demostró que una sola sesión de tDCA (frente a tratamiento simulado), administrada sobre la corteza prefrontal, mejoró significativamente el desempeño en la tarea de identificación facial, aunque no otros dominios cognitivos sociales¹⁴⁵. Sin embargo, en un estudio de tDCS subsiguiente en que se utilizaron dos sesiones de estimulación sobre la corteza prefrontal no se demostró algún beneficio cognitivo social¹⁴⁶.

Para resumir, la oxitocina y la tDCS al parecer son complementos potenciales inocuos y bien tolerados a las intervenciones psicosociales, aunque aún no se ha determinado cómo se pueden administrar de manera óptima (por ejemplo, cuál dosis utilizar)¹⁴⁷ para reforzar los efectos del aleccionamiento cognitivo social.

AVANCES RECIENTES Y ORIENTACIONES FUTURAS PARA LA INVESTIGACIÓN SOBRE LA COGNICIÓN EN LA ESQUIZOFRENIA

En esta sección analizamos lo que se vislumbra en el horizonte para la investigación de la cognición en la esquizofrenia. Los temas son, por necesidad, selectivos, y pudimos haber escogido otros. En la primera parte, describimos líneas de investigación que están creciendo y que ya cuentan con una base de datos aceptablemente considerable que las apoya. En la segunda, analizamos áreas que apenas están comenzando, pero que tienen el potencial de modificar sustancialmente nuestros conocimientos sobre la cognición en la esquizofrenia.

Áreas recientes de interés creciente

La interfaz de la motivación con la cognición

Ha habido un considerable interés en investigación sobre la forma en que los

procesos cognitivos experimentan interfaz con alteraciones en la motivación y la emoción en la esquizofrenia. La investigación transferible basada en los avances en neurociencia afectiva se ha centrado en cómo las alteraciones en el procesamiento de información relacionada con recompensas se relacionan con una disminución en la participación de conductas dirigidas a metas. Gran parte de este trabajo se basa en el hallazgo constante de que las respuestas hedónicas inmediatas a la recompensa o a estímulos placenteros en gran parte están ilesas en la esquizofrenia¹⁴⁸⁻¹⁵⁰, lo que indica que las alteraciones motivacionales no simplemente reflejan una menor capacidad para experimentar placer. Más bien, las personas con esquizofrenia parecen tener dificultades al utilizar información relacionada con recompensas para guiar en forma adaptativa la conducta subsiguiente. Esto ha dado lugar a que los investigadores de la esquizofrenia desarrollen y evalúen modelos multicomponente de los procesos computacionales a través de los cuales la información relacionada con recompensa se traduce en actividad productiva dirigida a metas^{151,152}.

Individuos con esquizofrenia muestran alteraciones en varios subcomponentes del procesamiento de recompensas que implican aplicar operaciones cognitivas a los estímulos de recompensa. Estas comprenden alteraciones en la memoria a largo plazo para las experiencias recompensadoras/placenteras^{153,154}, aprendizaje de recompensas y procesamiento de error de predicción¹⁵⁵⁻¹⁵⁷, la representación y el mantenimiento del valor de recompensa en la memoria de trabajo¹⁵⁸, la toma de decisiones concerniente a los costos del esfuerzo asociados a la obtención de recompensas¹⁵⁹ y anticipación/prospección para recompensas futuras^{160,161}. Las alteraciones en estas áreas a menudo, aunque no siempre, se relacionan con calificaciones clínicas de síntomas negativos motivacionales (por ejemplo, anhedonia, asociabilidad).

A lo largo de estas vertientes, investigación reciente ha identificado alteraciones en la interfaz de la emoción y los procesos de control cognitivo.

Por ejemplo, en contraste con individuos sanos, los incentivos de recompensas no logran intensificar el desempeño y la activación neural asociada (sobre todo de la corteza prefrontal dorsolateral) durante las tareas de control cognitivo en la esquizofrenia^{164,164}, lo cual se ha descrito como alteración del "control cognitivo motivado". Esta deficiencia para energizar los procesos

de control cognitivo que se necesitan para formular y ejecutar planes de acción dirigidos a metas también se ha vinculado a síntomas negativos motivacionales.

La repercusión de las alteraciones del control cognitivo también se extiende al procesamiento de estímulos emocionales negativos en la esquizofrenia. Por ejemplo, personas con esquizofrenia muestran menor capacidad para regular a la baja sus respuestas a estímulos desagradables utilizando estrategias de regulación emocional que exigen esfuerzo como la reevaluación cognitiva o la atención dirigida¹⁶⁵⁻¹⁶⁷. Un aspecto relacionado es que demuestran una capacidad alterada para modular o filtrar en forma adecuada estímulos distractivos negativos durante tareas que implican control de la cognición (por ejemplo, memoria de trabajo, atención)^{168,169}. De nuevo, estas alteraciones en el control a menudo, pero no siempre, se han vinculado a síntomas negativos o funcionamiento deficiente.

En general, existe evidencia creciente de desintegración generalizada entre procesos cognitivos y motivacionales/emocionales en la esquizofrenia, lo cual parece tener importantes implicaciones clínicas y funcionales.

Adversidad en la infancia y cognición

La adversidad en la infancia –como negligencia o abuso físico o emocional, pobreza, desnutrición, experiencia traumática– pueden tener consecuencias negativas de larga duración. Afectan el desarrollo del cerebro, de manera tal que los individuos muestran anomalías cerebrales estructurales^{170,171} y funcionales¹⁷² durante la edad adulta. Dado que la adversidad en la infancia también conlleva más riesgo de desarrollar varias enfermedades mentales, entre ellas esquizofrenia^{173,174}, se ha señalado que pudiera contribuir a las características de este trastorno, incluida la alteración cognitiva.

En varios estudios se ha analizado el efecto de la adversidad en la infancia sobre la cognición y esquizofrenia, enfocándose principalmente en la cognición no social, y los hallazgos han sido ambivalentes. En un metanálisis reciente se encontró un pequeño efecto de la adversidad en la infancia sobre la cognición en la esquizofrenia, y este fue significativamente más pequeño que el observado en controles¹⁷⁵. Sin embargo, en este metanálisis se analizaron solo estudios de cognición no

social, y no se exploró si diferentes tipos de adversidad o el momento en que ocurrió la adversidad (por ejemplo, negligencia frente a trauma, infancia temprana frente a tardía) tiene diferentes efectos sobre la cognición en la esquizofrenia. Notablemente, hallazgos de estudios recientes indican que la alteración cognitiva social está más relacionada con la negligencia que con otros tipos de adversidad^{176,177}.

Además, todavía se desconoce el mecanismo mediante el cual la adversidad en la infancia puede influir en la cognición en la esquizofrenia (por ejemplo, neuroinflamación, cambios neurales) o cualesquiera factores que puedan modular este mecanismo (por ejemplo, género, procesos genéticos o epigenéticos)¹⁷⁸⁻¹⁸⁰.

Metacognición

La metacognición ha recibido notable interés en la investigación clínica y del desarrollo de tratamiento de la esquizofrenia. Desde que se utilizó por primera vez el término en el contexto de la psicosis en la década de 1980 para describir los pensamientos sobre los propios pensamientos en un modelo de formación de síntomas psicóticos^{181,182}, las definiciones de metacognición han variado considerablemente, y algunas son muy amplias. Como ejemplo de una definición amplia, Lysaker y sus colaboradores^{183,184} proponen que la metacognición designa una gama de actividades que fluctúa desde definidas (es decir, crear una idea sobre un pensamiento o emoción específicos) hasta muy sintética (es decir, formar pensamientos separados en representaciones complejas de sí mismo y de otros). Desde esta perspectiva, la metacognición permite a las personas “tener acceso a un sentido de sí mismas (y de las demás) lo cual es multifacético y multidimensional, y a la vez permite que ese sentido de sí mismas y de otras se modifique en forma reactiva y adaptativa a cambios en contextos”¹⁸³.

Docenas de estudios documentan ahora alteraciones en la metacognición en individuos con, o en riesgo de, esquizofrenia utilizando definiciones específicas (basadas principalmente en cuestionarios de autonotificación) o expansivas (basadas principalmente en calificaciones clínicas de descripciones)^{183,185,186}. Además, índices de alteración metacognitiva muestran relaciones con una amplia gama de manifestaciones clínicas, que comprenden síntomas positivos, negativos y desorganizados,

cognición social y no social, motivación, automediación, introspección y desenlaces funcionales^{183,185,187,188}.

Las definiciones variables de la metacognición dificultan proporcionar un resumen integrativo de hallazgos en este campo. Por ejemplo, las definiciones más expansivas de metacognición parecen tener una imbricación considerable con otras áreas que se consideran en el presente artículo, lo que incluye aspectos de la cognición social (por ejemplo, empatía de mentalización) y cognición no social (por ejemplo, control cognitivo, vigilancia del desempeño). Aunque se puede aducir que estos son constructos separables^{188,190}, es debatible el grado de imbricación entre ellos.

Asimismo, en la actualidad se dispone por lo menos de cuatro diferentes psicoterapias para la esquizofrenia que incluyen el término “metacognición” en sus títulos¹⁹¹, así como aleccionamiento en corrección cognitiva y habilidades sociales orientadas a la metacognición^{192,193}. Sin embargo, estos programas se ven bastante diferentes. De hecho, esto ha dado lugar a un debate en la literatura de esquizofrenia sobre lo que constituye un “verdadero” tratamiento metacognitivo^{184,195,195}. De ahí que existan interrogantes fundamentales sobre el alcance y los límites de este constructo, y cómo se puede distinguir de manera más productiva de otros campos de investigación de la esquizofrenia.

Áreas nacientes con repercusión potencial

Neuroinflamación y cognición

La evidencia acumulada indica la existencia de un sistema inmunitario anormal en esquizofrenia. Por ejemplo, en estudios epidemiológicos se ha comunicado una relación entre infecciones maternas durante el embarazo y un aumento en el riesgo de esquizofrenia^{196,197}. Asimismo, en un metanálisis se demostró una relación entre esquizofrenia y trastornos autoinmunitarios¹⁹⁸. Evidencia reciente de estudios genéticos indica que loci relacionados con esquizofrenia incluyen varios genes que intervienen en el sistema inmunitario¹⁹⁹. Los pacientes al parecer muestran concentraciones elevadas de marcadores de inflamación periféricos²⁰⁰ y un aumento en la activación del sistema inmunitario central²⁰¹.

Solo en algunos estudios hasta ahora se han examinado las relaciones entre inflamación y alteración cognitiva en esqui-

zofrenia. La mayor parte de ellos se ha enfocado en marcadores periféricos de la inflamación y los resultados han sido ambivalentes. Por ejemplo, pacientes con incremento en las concentraciones de marcadores de inflamación periféricos mostraron un desempeño cognitivo más deficiente que pacientes con grados más bajos de inflamación²⁰². Un estudio de pacientes psicóticos en su primer episodio reveló que grados de inflamación más elevados se asociaban a más alteración cognitiva²⁰³, mientras que otro estudio mostró el patrón opuesto²⁰⁴.

Las relaciones entre inflamación y cognición pueden diferir entre subgrupos de pacientes. Por ejemplo, la inflamación se relacionó con alteración cognitiva en pacientes que no utilizaban sustancias ilícitas o alcohol²⁰⁵, o solo cuando los pacientes estaban presentando síntomas psicóticos agudos²⁰⁶.

En consecuencia, aunque un número limitado de estudios por lo general apoya la noción de que la inflamación está relacionada con la alteración cognitiva en la esquizofrenia, todavía no está clara la naturaleza y la fortaleza de esta relación.

Modelación computacional de procesos cognitivos

La psiquiatría computacional es un campo emergente que utiliza herramientas interdisciplinarias de neurociencias computacionales, que incluyen algoritmos de aprendizaje automático, para resolver problemas complejos como la clasificación de subgrupos y caracterización de la alteración cognitiva²⁰⁷⁻²⁰⁹.

La psiquiatría computacional comprende estrategias basadas en datos y basadas en teoría. Las estrategias basadas en datos todavía no se han dirigido a explorar la alteración cognitiva en la esquizofrenia. Las estrategias basadas en teoría emplean modelos matemáticos para comprender a un nivel profundo las alteraciones cognitivas que ocurren en la esquizofrenia. Por ejemplo, un modelo basado en biofísica se centró en microcircuitos corticales y alteración de la memoria de trabajo en la esquizofrenia^{210,211}, señalando que la alteración del equilibrio entre excitación e inhibición a consecuencia de alteraciones de la señalización glutamatérgica podía explicar disfunciones de memoria de trabajo. Otro modelo señaló que la reducción de la actividad GABAérgica en la corteza visual y las alteraciones en

la conexión entre el núcleo geniculado lateral y la corteza visual contribuyen a anomalías perceptuales visuales en la esquizofrenia²¹². Una estrategia más se centró en procesos derivados de un proceso computacional neural específico (es decir, aprendizaje de reforzamiento) para explorar procesos latentes que pudieran contribuir a alteraciones en el desempeño de pacientes durante las tareas de aprendizaje de reforzamiento^{156,213}. Por último, la codificación predictiva (es decir, basada en inferencias bayesianas) es un proceso neurocomputacional que puede ayudar a explicar anomalías perceptuales de pacientes con esquizofrenia (por ejemplo, MMN, percepción de movimiento)^{214,215}.

De ahí que la psiquiatría computacional sea un campo emergente que puede proporcionar esclarecimientos valiosos sobre los mecanismos subyacentes de las alteraciones cognitivas en la esquizofrenia.

Cognición y tecnología digital a distancia

Hay en la actualidad considerable interés en llevar a cabo evaluaciones cognitivas a distancia en dispositivos móviles. Sin embargo, no están claros los beneficios de este tipo de evaluación. No se ha establecido que las evaluaciones cognitivas frecuentes, muy breves, de la fiabilidad incierta sean más valiosas que menos evaluaciones más prolongadas con fiabilidad demostrada. Además, conlleva beneficios que un evaluador esté presente en la sala con un participante para vigilar el interés y esfuerzo de la sesión de prueba, algo que no es posible con la evaluación a distancia. Por otra parte, tendría ventajas si los participantes pudiesen tomar pruebas en sus computadoras en su domicilio (por contraposición a sus teléfonos inteligentes), pues los parámetros de prueba y el despliegue visual podrían acercarse a los que ocurre en un laboratorio de pruebas. Este arreglo ahorraría al participante tener que ir al laboratorio, pero aun así no proporcionaría una capacidad para vigilar el grado de participación en las pruebas.

Es importante tener presente las diferencias entre dos formas de recolección de datos digitales: activa y pasiva. Esta distinción no fue relevante hasta la llegada de los teléfonos inteligentes. La recolección activa de datos es algo que implica respuestas intencionales de parte del participante, como llenar una encuesta de evaluación momentánea ecológica de lo que están

haciendo o cómo se están sintiendo. Por otra parte, la recolección pasiva de datos no exige acciones por parte de los participantes. Estas comprenden utilizar funciones del sistema de posicionamiento global (GPS) para estimar el número de ubicaciones o la distancia que deben viajar los participantes^{216,217}. La capacidad para recolectar datos pasivos, por periodos prolongados y sin esfuerzo por parte de los sujetos, abre un nuevo mundo de información derivado de grandes datos²¹⁸. Es posible que se puedan obtener índices cognitivamente relevantes de datos pasivos, pero esto aún no se ha demostrado.

Organización de redes cerebrales

Como se mencionó antes, estudios de regiones aisladas del cerebro han cambiado a un interés en la conectividad, lo cual coincide con una de las teorías más influyentes de la fisiopatología de la esquizofrenia, la de la desconexión neural^{219,220}. De acuerdo con esta teoría, varias manifestaciones de la esquizofrenia, incluidos los problemas en el funcionamiento social, se originan en un problema fundamental en la conectividad neural.

Hasta en tiempos recientes, el campo contaba con herramientas limitadas para analizar la conectividad con las neuroimágenes funcionales, y la mayor parte del trabajo era analizar conexiones entre pares de regiones. Un desarrollo clave ha sido el cambio de las estrategias de conectividad habituales (es decir, basadas en siembra) a los métodos basados en gráfico para analizar la organización de la red cerebral²²¹. La teoría de gráficos proporciona herramientas cuantitativas potentes para el análisis en red de la conectividad y organización del cerebro. Puede caracterizar la estructura en red al identificar contribuciones locales de nodos individuales y conexiones, así como la capacidad global de la red para integrar información²²².

Los estudios de la esquizofrenia mediante la teoría de gráficos hasta ahora han producido resultados ambivalentes^{223,224}, tal vez porque algunos estudios utilizan datos en estado de reposo y otros, datos de imágenes basadas en tarea. No obstante, estas estrategias tienen un tremendo potencial para comprender trastornos psiquiátricos. Es probable que la esquizofrenia, al igual que otras enfermedades mentales graves, se asocie a alteraciones específicas y características de la conectividad de la red²²⁵.

CONCLUSIONES

Avances, pasos crecientes y una decepción

Si analizamos los avances en los últimos 5-10 años, nuestra impresión es que la mayor parte de los avances han sido crecientes: pasos hacia una mejor comprensión de la naturaleza e implicaciones de la cognición en la esquizofrenia. Algunos de estos pasos fueron posibles por los avances en áreas relacionadas de las ciencias, como neuroimágenes, neurociencia social, métodos de grandes datos o neurofarmacología. Asimismo, muchos de los avances reflejaban madurez empírica reciente, en la cual se utilizaban metanálisis para detectar señales mediante la combinación de un gran número de estudios, o se formaban consorcios multicéntricos para reclutar a un gran número de sujetos con evaluaciones detalladas y fenotipificación.

Además de una marcha inevitable hacia delante con pasos crecientes, algunas áreas relacionadas con la cognición en la esquizofrenia al parecer dieron grandes saltos en los últimos años. Una lista definitivamente subjetiva de tales ejemplos incluiría los avances espectaculares en los métodos de neuroimágenes como conectividad y métodos de análisis en red, la modelación altamente informativa de trayectorias de procesos cerebrales a la integración social y el funcionamiento diario y la inclusión rápida de métodos y conceptos de neurociencias sociales y afectivas.

En contraste con estos campos de impacto impresionante, observamos un área de excepción. Todavía no contamos con métodos potentes para la intensificación cognitiva en la esquizofrenia. Los avances en métodos no farmacológicos son impresionantes, pero no se generalizan de manera fiable a mejoras funcionalmente significativas. Por lo que respecta a nuevos medicamentos, el entusiasmo sustancial en los estudios de fases iniciales no ha trascendido a estudios de fase III más grandes y más dispersos. La intensificación cognitiva significativa en esquizofrenia al parecer está cercana, pero sigue siendo elusiva.

Implicaciones para el subagrupamiento y el diagnóstico de esquizofrenia

El NIMH de Estados Unidos inició el proyecto Criterios de Dominios de Investigación (RDoC), que sugestivamente

cuestiona si diagnósticos psiquiátricos específicos, como la esquizofrenia, encajarán en nuestro conocimiento rápidamente creciente de la neurociencia^{226,227}. Como resultado de este énfasis, muchos estudios y algunos consorcios multicéntricos en la actualidad están reclutando participantes con diversos trastornos psicóticos, no solo esquizofrenia, para abordar interrogantes científicos clave. Por ejemplo, el Consorcio Red Bipolar y Esquizofrenia para Fenotipos Intermedios, ha propuesto biotipos basados en cognición que se pueden comparar en cuanto a su validez externa con clasificaciones diagnósticas existentes^{228,229}. Asimismo, el Consorcio sobre la Genética de Endofenotipos en Esquizofrenia ha analizado con detalle las influencias genéticas sobre una amplia gama de endofenotipos cognitivos para la esquizofrenia, proporcionando así una manera de identificar subgrupos genéticos de pacientes o dividir la estructura genética del trastorno^{230,231}.

Tal vez una mejor comprensión de los dominios cognitivos, emocionales y motivacionales basados en el cerebro conducirá a una reorganización de agrupamientos diagnósticos. De ser así, la esquizofrenia podría dejar de existir como un trastorno separado y podría agruparse con otros tipos de psicosis, o dividirse en subtipos validados desde el punto de vista biológico. Si bien podemos conjeturar acerca de tales posibilidades a largo plazo, persiste el hecho de que la esquizofrenia no desaparecerá como un diagnóstico en un futuro cercano. Mientras la esquizofrenia sea un diagnóstico, una interrogante clave será si la alteración cognitiva debería ser parte del diagnóstico. El resultado casi ocurrió en el DSM-5, en el cual la cognición fue una de las varias dimensiones que inicialmente se evaluaron para inclusión. Más adelante en el proceso de revisión, se desplazó del cuerpo principal del Manual a la Sección III, lo que significa que requiere estudio adicional antes de implementarse.

La situación es diferente con las guías diagnósticas de la ICD-11, en la cual el nivel de alteración cognitiva se enumera como un calificativo de la esquizofrenia²⁵², lo que significa que se evaluará después de codificar el diagnóstico, junto con otras manifestaciones clave de la enfermedad, como síntomas positivos, negativos y depresivos. Se consideró que la cognición es un criterio apropiado porque se relacionó con el pronóstico y tratamiento de la enfermedad. La fundamentación para la inclusión es que si se sabe algo sobre el nivel de cognición será útil para profesionales clínicos y

familia prever el grado de problema de los pacientes y el éxito en el trabajo, escuela, el funcionamiento social o la rehabilitación.

Este avance marca la primera vez que a los profesionales clínicos en todo el mundo se les pedirá que observen, evalúen y registren el estado cognitivo de pacientes con esquizofrenia como parte del diagnóstico inicial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bleuler E. Dementia praecox, oder Gruppe der Schizophrenien. Leipzig: Deuticke, 1911.
2. Jaspers K. Allgemeine Psychopathologie. Berlin: Springer, 1913.
3. Kraepelin E. Psychiatrie: Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte, 8th ed. Leipzig: Barth, 1913.
4. Zubin J. Symposium on statistics for the clinician. J Clin Psychol 1950;6:1-6.
5. Zubin J, Spring B. Vulnerability: a new view of schizophrenia. J Abnorm Psychol 1977;86:103-26.
6. Shakow D. Segmental set. Arch Gen Psychiatry 1962;6:1-17.
7. Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD et al. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. Lancet 1976;2:924-6.
8. Weinberger DR, Torrey EF, Neophytides AN et al. Lateral cerebral ventricular enlargement in chronic schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1979;36:735-9.
9. Berman KF, Zec RF, Weinberger DR. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1986;43:126-35.
10. Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? Am J Psychiatry 1996;153:321-30.
11. Green MF, Kern RS, Braff DL et al. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? Schizophr Bull 2000;26:119-36.
12. Green MF, Kern RS, Heaton RK. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. Schizophr Res 2004;72:41-51.
13. Goldberg TE, Greenberg RD, Griffin SJ et al. The effect of clozapine on cognition and psychiatric symptoms in patients with schizophrenia. Br J Psychiatry 1993;162:43-8.
14. Green MF, Marder SR, Glynn SM et al. The neurocognitive effects of low-dose haloperidol: a two-year comparison with risperidone. Biol Psychiatry 2002;51:972-8.
15. Green MF. Cognitive remediation in schizophrenia: is it time yet? Am J Psychiatry 1993;150:178-87.
16. Harvey PD, Keefe RSE. Studies of the cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. Am J Psychiatry 2001;158:176-84.
17. Nuechterlein KH, Dawson ME. Information processing and attentional functioning in the developmental course of schizophrenia disorders. Schizophr Bull 1984;10:160-203.
18. Nuechterlein KH, Barch DM, Gold JM et al. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. Schizophr Res 2004;72:29-39.

19. Javitt DC, Freedman R. Sensory processing dysfunction in the personal experience and neuronal machinery of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2015;172:17-31.
20. Adolphs R. Social cognition and the human brain. *Trends Cogn Sci* 1999;3:469-79.
21. Green MF, Olivier B, Crawley JN et al. Social cognition in schizophrenia: recommendations from the MATRICS New Approaches Conference. *Schizophr Bull* 2005;31:882-7.
22. Green MF, Penn DL, Bentall R et al. Social cognition in schizophrenia: an NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities. *Schizophr Bull* 2008;34:1211-20.
23. Ochsner KN. The social-emotional processing stream: five core constructs and their translational potential for schizophrenia and beyond. *Biol Psychiatry* 2008;64:48-61.
24. Nuechterlein KH, Robbins TW, Einat H. Distinguishing separable domains of cognition in human and animal studies: what separations are optimal for targeting interventions? A summary of recommendations from breakout group 2 at the measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia new approaches conference. *Schizophr Bull* 2005;31:870-4.
25. Mesholam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP et al. Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology* 2009;23:315-36.
26. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 1998;12:426-45.
27. Gold JM. Cognitive deficits as treatment targets in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004;72:21-8.
28. Seidman LJ, Mirsky AF. Evolving notions of schizophrenia as a developmental neurocognitive disorder. *J Int Neuropsychol Soc* 2017;23:881-92.
29. Bora E, Lin A, Wood SJ et al. Cognitive deficits in youth with familial and clinical high risk to psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2014;130:1-15.
30. Savla GN, Vella L, Armstrong CC et al. Deficits in domains of social cognition in schizophrenia: a meta-analysis of the empirical evidence. *Schizophr Bull* 2013;39:979-92.
31. Healey KM, Bartholomew CF, Penn DL. Deficits in social cognition in first episode psychosis: a review of the literature. *Clin Psychol Rev* 2016;50:108-37.
32. McCleery A, Horan WP, Green MF. Social cognition during the early phase of schizophrenia. In: Lysaker P, Dimaggio G, Brune M (eds). *Metacognition and social cognition in schizophrenia*. New York: Elsevier, 2014:49-57.
33. Lee TY, Hong SB, Shin NY et al. Social cognitive functioning in prodromal psychosis: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2015;164:28-34.
34. Javitt DC. When doors of perception close: bottom-up models of disrupted cognition in schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol* 2009;5:249-75.
35. Green MF, Lee J, Wynn JK et al. Visual masking in schizophrenia: overview and theoretical implications. *Schizophr Bull* 2011;37:700-8.
36. Green MF, Nuechterlein KH, Mintz J. Backward masking in schizophrenia and mania: specifying a mechanism. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:939-44.
37. Butler PB, Schechter I, Zemon V et al. Dysfunction of early-stage visual processing in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001;158:1126-33.
38. Rund BR. Backward-masking performance in chronic and nonchronic schizophrenics, affectively disturbed patients, and normal control subjects. *J Abnorm Psychol* 1993;102:74-81.
39. Sergi MJ, Rassovsky Y, Nuechterlein KH et al. Social perception as a mediator of the influence of early visual processing on functional status in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2006;163:448-54.
40. Bedwell JS, Rassovsky Y, Orem DM et al. The backward masking red light effect in schizophrenia: relationship to clinical features and neurocognitive performance. *J Abnorm Psychol* 2011;120:490-6.
41. Leitman DI, Sehatpour P, Higgins BA et al. Sensory deficits and distributed hierarchical dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2010;167:818-27.
42. Umbricht DS, Bates JA, Lieberman JA et al. Electrophysiological indices of automatic and controlled auditory information processing in first-episode, recent-onset and chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2006;59:762-72.
43. Erickson MA, Ruffle A, Gold JM. A meta-analysis of mismatch negativity in schizophrenia: from clinical risk to disease specificity and progression. *Biol Psychiatry* 2016;79:980-7.
44. Naatanen R, Jiang D, Lavikainen J et al. Event-related potentials reveal a memory trace for temporal features. *Neuroreport* 1993;5:310-2.
45. Kawakubo Y, Kasai K, Kudo N et al. Phonetic mismatch negativity predicts verbal memory deficits in schizophrenia. *Neuroreport* 2006;17:1043-6.
46. Wynn JK, Sugar C, Horan WP et al. Mismatch negativity, social cognition, and functioning in schizophrenia patients. *Biol Psychiatry* 2010;67:940-7.
47. Light GA, Braff DL. Mismatch negativity deficits are associated with poor functioning in schizophrenia patients. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:127-36.
48. Light GA, Swerdlow NR, Braff DL. Preattentive sensory processing as indexed by the MMN and P3a brain responses is associated with cognitive and psychosocial functioning in healthy adults. *J Cogn Neurosci* 2007;19:1624-32.
49. Heaton R, Paulsen JS, McAdams LA et al. Neuropsychological deficits in schizophrenics: relationship to age, chronicity, and dementia. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:469-76.
50. Kazui H, Yoshida T, Takaya M et al. Different characteristics of cognitive impairment in elderly schizophrenia and Alzheimer's disease in the mild cognitive impairment stage. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2011;1:20-30.
51. Trotta A, Murray RM, MacCabe JH. Do pre-morbid and post-onset cognitive functioning differ between schizophrenia and bipolar disorder? A systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2015;45:381-94.
52. Bora E, Pantelis C. Meta-analysis of cognitive impairment in first-episode bipolar disorder: comparison with first-episode schizophrenia and healthy controls. *Schizophr Bull* 2015;41:1095-104.
53. Bora E, Pantelis C. Social cognition in schizophrenia in comparison to bipolar disorder: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2016;175:72-8.
54. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive impairment in affective psychoses: a meta-analysis. *Schizophr Bull* 2010;36:112-25.
55. Sasson NJ, Pinkham AE, Weittenhiller LP et al. Context effects on facial affect recognition in schizophrenia and autism: behavioral and eye-tracking evidence. *Schizophr Bull* 2016;42:675-83.
56. Eack SM, Wojtalik JA, Keshavan MS et al. Social-cognitive brain function and connectivity during visual perspective-taking in autism and schizophrenia. *Schizophr Res* 2017;183:102-9.
57. Tobe RH, Corcoran CM, Breland M et al. Differential profiles in auditory social cognition deficits between adults with autism and schizophrenia spectrum disorders: a preliminary analysis. *J Psychiatr Res* 2016;79:21-7.
58. Martinez G, Alexandre C, Mam-Lam-Fook C et al. Phenotypic continuum between autism and schizophrenia: evidence from the Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC). *Schizophr Res* 2017;185:161-6.
59. Zheng W, Zhang QE, Cai DB et al. Neurocognitive dysfunction in subjects at clinical high risk for psychosis: a meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2018;103:38-45.
60. Bora E, Murray RM. Meta-analysis of cognitive deficits in ultra-high risk to psychosis and first-episode psychosis: do the cognitive deficits progress over, or after, the onset of psychosis? *Schizophr Bull* 2014;40:744-55.
61. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive functioning in schizophrenia, schizoaffective disorder and affective psychoses: meta-analytic study. *Br J Psychiatry* 2009;195:475-82.
62. De Herdt A, Wampers M, Vancampfort D et al. Neurocognition in clinical high risk young adults who did or did not convert to a first schizophrenic psychosis: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2013;149:48-55.
63. Rund BR, Barder HE, Evensen J et al. Neurocognition and duration of psychosis: a 10-year follow-up of first-episode patients. *Schizophr Bull* 2016;42:87-95.
64. McCleery A, Lee J, Fiske AP et al. Longitudinal stability of social cognition in schizophrenia: a 5-year follow-up of social perception and emotion processing. *Schizophr Res* 2016;176:467-72.
65. Friedman JI, Harvey PD, Coleman T et al. Six-year follow-up study of cognitive and functional status across the lifespan in schizophrenia: a comparison with Alzheimer's disease and normal aging. *Am J Psychiatry* 2001;158:1441-8.
66. Thompson WK, Savla GN, Vahia IV et al. Characterizing trajectories of cognitive functioning in older adults with schizophrenia: does method matter? *Schizophr Res* 2013;143:90-6.
67. Crow TJ, Done DJ, Sacker A. Childhood precursors of psychosis as clues to its evolutionary origins. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1995;245:61-9.
68. Jones P, Rodgers B, Murray R et al. Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet* 1994;344:1398-402.
69. Reichenberg A, Caspi A, Harrington H et al. Static and dynamic cognitive deficits in childhood preceding adult schizophrenia: a 30-year study. *Am J Psychiatry* 2010;167:160-9.
70. MacCabe JH, Wicks S, Lofving S et al. Decline in cognitive performance between ages 13 and 18 years and the risk for psy-

- chosis in adulthood: a Swedish longitudinal cohort study in males. *JAMA Psychiatry* 2018;70:261-70.
71. Hahn B, Robinson BM, Leonard CJ et al. Posterior parietal cortex dysfunction is central to working memory storage and broad cognitive deficits in schizophrenia. *J Neurosci* 2018;38:8378-87.
 72. Barch DM, Csernansky JG. Abnormal parietal cortex activation during working memory in schizophrenia: verbal phonological coding disturbances versus domain-general executive dysfunction. *Am J Psychiatry* 2007;164:1090-8.
 73. Driesen NR, Leung HC, Calhoun VD et al. Impairment of working memory maintenance and response in schizophrenia: functional magnetic resonance imaging evidence. *Biol Psychiatry* 2008;64:1026-34.
 74. Van Snellenberg JX, Torres IJ, Thornton AE. Functional neuroimaging of working memory in schizophrenia: task performance as a moderating variable. *Neuropsychology* 2006;20:497-510.
 75. Lee J, Folley BS, Gore J et al. Origins of spatial working memory deficits in schizophrenia: an event-related fMRI and near-infrared spectroscopy study. *PLoS One* 2008;3:e1760.
 76. Ragland JD, Laird AR, Ranganath C et al. Prefrontal activation deficits during episodic memory in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2009;166:863-74.
 77. Ragland JD, Ranganath C, Harms MP et al. Functional and neuroanatomic specificity of episodic memory dysfunction in schizophrenia: a functional magnetic resonance imaging study of the relational and item-specific encoding task. *JAMA Psychiatry* 2015;72:909-16.
 78. Green MF, Glahn D, Engel SA et al. Regional brain activity associated with visual backward masking. *J Cogn Neurosci* 2005;17:13-23.
 79. Silverstein SM, Harms MP, Carter CS et al. Cortical contributions to impaired contour integration in schizophrenia. *Neuropsychologia* 2015;75:469-80.
 80. Glahn DC, Ragland JD, Abramoff A et al. Beyond hypofrontality: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Hum Brain Mapp* 2005;25:60-9.
 81. Karlsgodt KH, Sanz J, van Erp TG et al. Re-evaluating dorsolateral prefrontal cortex activation during working memory in schizophrenia. *Schizophr Res* 2009;108:143-50.
 82. Haut KM, van Erp TG, Knowlton B et al. Contributions of feature binding during encoding and functional connectivity of the medial temporal lobe structures to episodic memory deficits across the prodromal and first-episode phases of schizophrenia. *Clin Psychol Sci* 2015;3:159-74.
 83. Taylor SF, Kang J, Brege IS et al. Meta-analysis of functional neuroimaging studies of emotion perception and experience in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2012;71:136-45.
 84. Li H, Chan RC, McAlonan GM et al. Facial emotion processing in schizophrenia: a meta-analysis of functional neuroimaging data. *Schizophr Bull* 2010;36:1029-39.
 85. Kronbichler L, Tschernegg M, Martin AI et al. Abnormal brain activation during theory of mind tasks in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull* 2017;43:1240-50.
 86. Decety J, Jackson PL. The functional architecture of human empathy. *Behav Cogn Neurosci Rev* 2004;3:71-100.
 87. Singer T, Lamm C. The social neuroscience of empathy. *Ann NY Acad Sci* 2009;1156:81-96.
 88. Shamay-Tsoory SG. The neural bases for empathy. *Neuroscientist* 2011;17:18-24.
 89. Harvey PO, Zaki J, Lee J et al. Neural substrates of empathic accuracy in people with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013;39:617-28.
 90. Smith MJ, Schroeder MP, Abram SV et al. Alterations in brain activation during cognitive empathy are related to social functioning in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2015;41:211-22.
 91. Horan WP, Jimenez AM, Lee J et al. Pain empathy in schizophrenia: a fMRI study. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2016;11:783-92.
 92. Vistoli D, Lavoie MA, Sutliff S et al. Functional MRI examination of empathy for pain in people with schizophrenia reveals abnormal activation related to cognitive perspective-taking but typical activation linked to affective sharing. *J Psychiatry Neurosci* 2017;42:262-72.
 93. Deserno L, Sterzer P, Wustenberg T et al. Reduced prefrontal-parietal effective connectivity and working memory deficits in schizophrenia. *J Neurosci* 2012;32:12-20.
 94. Quide Y, Morris RW, Shepherd AM et al. Task-related fronto-striatal functional connectivity during working memory performance in schizophrenia. *Schizophr Res* 2013;150:468-75.
 95. Eryilmaz H, Tanner AS, Ho NF et al. Disrupted working memory circuitry in schizophrenia: disentangling fMRI markers of core pathology vs other aspects of impaired performance. *Neuropsychopharmacology* 2016;41:2411-20.
 96. Yoon JH, Minzenberg MJ, Raouf S et al. Impaired prefrontal-basal ganglia functional connectivity and substantia nigra hyperactivity in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2013;74:122-9.
 97. Hutcheson NL, Sreenivasan KR, Deshpande G et al. Effective connectivity during episodic memory retrieval in schizophrenia participants before and after antipsychotic medication. *Hum Brain Mapp* 2015;36:1442-57.
 98. Ray KL, Lesh TA, Howell AM et al. Functional network changes and cognitive control in schizophrenia. *Neuroimage Clin* 2017;15:161-70.
 99. Cao H, Bertolino A, Walter H et al. Altered functional subnetwork during emotional face processing: a potential intermediate phenotype for schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2016;73:598-605.
 100. Bjorkquist OA, Olsen EK, Nelson BD et al. Altered amygdala-prefrontal connectivity during emotion perception in schizophrenia. *Schizophr Res* 2016;175:35-41.
 101. Bitsch F, Berger P, Nagels A et al. Impaired right temporoparietal junction-hippocampus connectivity in schizophrenia and its relevance for generating representations of other minds. *Schizophr Bull* (in press).
 102. Braslow J. Mental ills and bodily cures: psychiatric treatment in the first half of the twentieth century. Berkeley: University of California Press, 1997.
 103. Hegarty JD, Baldessarini RJ, Tohen M et al. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *Am J Psychiatry* 1994;151:1409-16.
 104. Jaaskelainen E, Juola P, Hirvonen N et al. A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013;39:1296-306.
 105. Green M, Walker E. Susceptibility to backward masking in schizophrenic patients with positive and negative symptoms. *Am J Psychiatry* 1984;141:1273-5.
 106. Carrion RE, Goldberg TE, McLaughlin D et al. Impact of neurocognition on social and role functioning in individuals at clinical high risk for psychosis. *Am J Psychiatry* 2011;168:806-13.
 107. Horan WP, Green MF, DeGroot M et al. Social cognition in schizophrenia, Part 2: 12-month stability and prediction of functional outcome in first-episode patients. *Schizophr Bull* 2012;38:865-72.
 108. Gold JM, Goldberg RW, McNary SW et al. Cognitive correlates of job tenure among patients with severe mental illness. *Am J Psychiatry* 2002;159:1395-401.
 109. Robinson DG, Woerner MG, McMeniman M et al. Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161:473-9.
 110. Stirling J, White C, Lewis S et al. Neurocognitive function and outcome in first-episode schizophrenia: a 10-year follow-up of an epidemiological cohort. *Schizophr Res* 2003; 65:75-86.
 111. Friedman JI, Harvey PD, McGurk SR et al. Correlates of change in functional status of institutionalized geriatric schizophrenic patients: focus on medical comorbidity. *Am J Psychiatry* 2002;159:1388-94.
 112. Couture SM, Penn DL, Roberts DL. The functional significance of social cognition in schizophrenia: a review. *Schizophr Bull* 2006;32 (Suppl. 1):S44-63.
 113. Fett AK, Viechtbauer W, Dominguez MD et al. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2011;35:573-88.
 114. Brekke JS, Kay DD, Kee KS et al. Biosocial pathways to functional outcome in schizophrenia. *Schizophr Res* 2005;80:213-25.
 115. Schmidt SJ, Mueller DR, Roder V. Social cognition as a mediator variable between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: empirical review and new results by structural equation modeling. *Schizophr Bull* 2011;37(Suppl. 2):S41-54.
 116. Couture SM, Blanchard JJ, Bennett ME. Negative expectancy appraisals and defeatist performance beliefs and negative symptoms of schizophrenia. *Psychiatry Res* 2011;189:43-8.
 117. Grant PM, Beck AT. Defeatist beliefs as a mediator of cognitive impairment, negative symptoms, and functioning in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2009;35:798-806.
 118. Bowie CR, Reichenberg A, Patterson TL et al. Determinants of real-world functional performance in schizophrenia subjects: correlations with cognition, functional capacity, and symptoms. *Am J Psychiatry* 2006;163:418-25.
 119. Quinlan T, Roesch S, Granholm E. The role of dysfunctional attitudes in models of negative symptoms and functioning in schizophrenia. *Schizophr Res* 2014;157:182-9.
 120. Green MF, Helleman G, Horan WP et al. From perception to functional outcome in schizophrenia: modeling the role of ability and motivation. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:1216-624.

121. Thomas ML, Green MF, Hellemann G et al. Modeling deficits from early auditory information processing to psychosocial functioning in schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2017;74:37-46.
122. Galderisi S, Rossi A, Rocca P et al. The influence of illness-related variables, personal resources and context-related factors on real-life functioning of people with schizophrenia. *World Psychiatry* 2014;13:275-87.
123. Geyer MA, Tammimga CA. Measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia: neuropharmacological aspects. *Psychopharmacology* 2004;174:1-2.
124. Sinkeviciute I, Begemann M, Prikken M et al. Efficacy of different types of cognitive enhancers for patients with schizophrenia: a meta-analysis. *NPJ Schizophr* 2018;4:22.
125. Best MW, Bowie CR. A review of cognitive remediation approaches for schizophrenia: from top-down to bottom-up, brain training to psychotherapy. *Expert Rev Neurother* 2017;17:713-23.
126. Wykes T, Huddy V, Cellard C et al. A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. *Am J Psychiatry* 2011;168:472-85.
127. Penades R, Gonzalez-Rodriguez A, Catalan R et al. Neuroimaging studies of cognitive remediation in schizophrenia: a systematic and critical review. *World J Psychiatry* 2017;7:34-43.
128. Prikken M, Konings MJ, Lei WU et al. The efficacy of computerized cognitive drill and practice training for patients with a schizophrenia-spectrum disorder: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2019;204:368-74.
29. Harvey PD, Sand M. Pharmacological augmentation of psychosocial and remediation training efforts in schizophrenia. *Front Psychiatry* 2017;8:177.
130. Firth J, Stubbs B, Rosenbaum S et al. Aerobic exercise improves cognitive functioning in people with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2017;43:546-56.
131. Jahshan C, Rassovsky Y, Green MF. Enhancing neuroplasticity to augment cognitive remediation in schizophrenia. *Front Psychiatry* 2017;8:191.
132. Gupta T, Kelley NJ, Pelletier-Baldelli A et al. Transcranial direct current stimulation, symptomatology, and cognition in psychosis: a qualitative review. *Front Behav Neurosci* 2018;12:94.
133. Horan WP, Kern RS, Penn DL et al. Social cognition training for individuals with schizophrenia: emerging evidence. *Am J Psychiatr Rehabil* 2008;11:205-52.
134. Kurtz MM, Richardson CL. Social cognitive training for schizophrenia: a meta-analytic investigation of controlled research. *Schizophr Bull* 2012;38:1092-104.
135. Nahum M, Fisher M, Loewy R et al. A novel, online social cognitive training program for young adults with schizophrenia: a pilot study. *Schizophr Res Cogn* 2014;1:e11-9.
136. Kurtz MM, Gagen E, Rocha NBF et al. Comprehensive treatments for social cognitive deficits in schizophrenia: a critical review and effect-size analysis of controlled studies. *Clin Psychol Rev* 2016;43:80-9.
137. Campos C, Santos S, Gagen E et al. Neuroplastic changes following social cognition training in schizophrenia: a systematic review. *Neuropsychol Rev* 2016;26:310-28.
138. Horan WP, Green MF. Treatment of social cognition in schizophrenia: current status and future directions. *Schizophr Res* 2019;203:3-11.
139. Ebert A, Brune M. Oxytocin and social cognition. *Curr Top Behav Neurosci* 2018;35:375-88.
140. Grace SA, Rossell SL, Heinrichs M et al. Oxytocin and brain activity in humans: a systematic review and coordinate-based meta-analysis of functional MRI studies. *Psychoneuroendocrinology* 2018;96:6-24.
141. Kendrick KM, Guastella AJ, Becker B. Overview of human oxytocin research. *Curr Top Behav Neurosci* 2018;35:321-48.
142. Burkner PC, Williams DR, Simmons TC et al. Intranasal oxytocin may improve high-level social cognition in schizophrenia, but not social cognition or neurocognition in general: a multilevel Bayesian meta-analysis. *Schizophr Bull* 2017;43:1291-303.
143. Davis MC, Green MF, Lee J et al. Oxytocin-augmented social cognitive skills training in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2014;39:2070-7.
144. Cacciotti-Saija C, Langdon R, Ward PB et al. A double-blind randomized controlled trial of oxytocin nasal spray and social cognition training for young people with early psychosis. *Schizophr Bull* 2015;41:483-93.
145. Rassovsky Y, Dunn W, Wynn J et al. The effect of transcranial direct current stimulation on social cognition in schizophrenia: a preliminary study. *Schizophr Res* 2015;165:171-4.
146. Rassovsky Y, Dunn W, Wynn JK et al. Single transcranial direct current stimulation in schizophrenia: randomized, cross-over study of neurocognition, social cognition, ERPs, and side effects. *PLoS One* 2018;13:e0197023.
147. Wynn JK, Green MF, Hellemann G et al. A dose-finding study of oxytocin using neurophysiological measures of social processing. *Neuropsychopharmacology* 2019;44:289-94.
148. Cohen AS, Minor KS. Emotional experience in patients with schizophrenia revisited: meta-analysis of laboratory studies. *Schizophr Bull* 2010;36:143-50.
149. Horan WP, Kring AM, Blanchard JJ. Anhedonia in schizophrenia: a review of assessment strategies. *Schizophr Bull* 2006;32:259-73.
150. Horan WP, Wynn JK, Kring AM et al. Electrophysiological correlates of emotional responding in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 2010;119:18-30.
151. Kring AM, Barch DM. The motivation and pleasure dimension of negative symptoms: neural substrates and behavioral outputs. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24:725-36.
152. Strauss GP, Whearty KM, Frost KH et al. An affective neuroscience model of impaired approach motivation in schizophrenia. *NSNebr Symp Motiv* 2016;63:159-203.
153. Painter JM, Kring AM. Toward an understanding of anticipatory pleasure deficits in schizophrenia: memory, prospection, and emotion experience. *J Abnorm Psychol* 2016;125:442-52.
154. Dieleman S, Roder CH. Emotional memory modulation in schizophrenia: an overview. *Acta Psychiatr Scand* 2013;127:183-94.
155. Ermakova AO, Knolle F, Justicia A et al. Abnormal reward prediction-error signalling in antipsychotic naive individuals with first-episode psychosis or clinical risk for psychosis. *Neuropsychopharmacology* 2018;43:1691-9.
156. Waltz JA, Xu Z, Brown EC et al. Motivational deficits in schizophrenia are associated with reduced differentiation between gain and loss-avoidance feedback in the striatum. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2018;3:239-47.
157. Reddy LF, Waltz JA, Green MF et al. Probabilistic reversal learning in schizophrenia: stability of deficits and potential causal mechanisms. *Schizophr Bull* 2016;42:942-51.
158. Heerey EA, Matveeva TM, Gold JM. Imagining the future: degraded representations of future rewards and events in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 2011;120:483-9.
159. Green MF, Horan WP, Barch DM et al. Effort-based decision making: a novel approach for assessing motivation in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2015;41:1035-44.
160. Gard DE, Kring AM, Gard MG et al. Anhedonia in schizophrenia: distinctions between anticipatory and consummatory pleasure. *Schizophr Res* 2007;93:253-60.
161. Frost KH, Strauss GP. A review of anticipatory pleasure in schizophrenia. *Curr Behav Neurosci Rep* 2016;3:232-47.
162. Cho YT, Lam NH, Starc M et al. Effects of reward on spatial working memory in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 2018;127:695-709.
163. Chung YS, Barch D, Strube M. A meta-analysis of mentalizing impairments in adults with schizophrenia and autism spectrum disorder. *Schizophr Bull* 2014;40:602-16.
164. Mann CL, Footer O, Chung YS et al. Spared and impaired aspects of motivated cognitive control in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 2013;122:745-55.
165. Strauss GP, Kappenman ES, Culbreth AJ et al. Emotion regulation abnormalities in schizophrenia: cognitive change strategies fail to decrease the neural response to unpleasant stimuli. *Schizophr Bull* 2013;39:872-83.
166. Sullivan SK, Strauss GP. Electrophysiological evidence for detrimental impact of a reappraisal emotion regulation strategy on subsequent cognitive control in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 2017;126:679-93.
167. Horan WP, Hajcak G, Wynn JK et al. Impaired emotion regulation in schizophrenia: evidence from event-related potentials. *Psychol Med* 2013;43:2377-91.
168. Anticevic A, Corlett PR. Cognition-emotion dysinteraction in schizophrenia. *Front Psychol* 2012;3:392.
169. Eack SM, Wojtalik JA, Barb SM et al. Frontal-limbic brain dysfunction during the regulation of emotion in schizophrenia. *PLoS One* 2016;11:e0149297.
170. Van Dam NT, Rando K, Potenza MN et al. Childhood maltreatment, altered limbic neurobiology, and substance use relapse severity via trauma-specific reductions in limbic gray matter volume. *JAMA Psychiatry* 2014;71:917-25.
171. Tendolkar I, Martensson J, Kuhn S et al. Physical neglect during childhood alters white matter connectivity in healthy young males. *Hum Brain Mapp* 2018;39:1283-90.
172. Lim L, Hart H, Mehta MA et al. Neural correlates of error processing in young people with

- a history of severe childhood abuse: an fMRI study. *Am J Psychiatry* 2015;172:892-900.
173. Matheson SL, Shepherd AM, Pinchbeck RM et al. Childhood adversity in schizophrenia: a systematic meta-analysis. *Psychol Med* 2013; 43:225-38.
 174. Varese F, Smeets F, Drukker M et al. Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective-and cross-sectional cohort studies. *Schizophr Bull* 2012;38:661-71.
 175. Vargas T, Lam PH, Azis M et al. Childhood trauma and neurocognition in adults with psychotic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* (in press).
 176. Schalinski I, Teicher MH, Carolus AM et al. Defining the impact of childhood adversities on cognitive deficits in psychosis: an exploratory analysis. *Schizophr Res* 2018;192:351-6.
 177. Kilian S, Asmal L, Chiliza B et al. Childhood adversity and cognitive function in schizophrenia spectrum disorders and healthy controls: evidence for an association between neglect and social cognition. *Psychol Med* 2018;48:2186-93.
 178. Alameddine L, Fournier M, Khadimallah I et al. Redox dysregulation as a link between childhood trauma and psychopathological and neurocognitive profile in patients with early psychosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018;115:12495-500.
 179. Everaerd D, Klumpers F, Zwieters M et al. Childhood abuse and deprivation are associated with distinct sex-dependent differences in brain morphology. *Neuropsychopharmacology* 2016;41:1716-23.
 180. Kumsta R, Marzi SJ, Viana J et al. Severe psychosocial deprivation in early childhood is associated with increased DNA methylation across a region spanning the transcription start site of CYP2E1. *Transl Psychiatry* 2016;6:e830.
 181. Bentall RP. The illusion of reality: a review and integration of psychological research on hallucinations. *Psychol Bull* 1990;107:82-95.
 182. Bentall RP, Slade PD. Reality testing and auditory hallucinations: a signal detection analysis. *Br J Clin Psychol* 1985;24:159-69.
 183. Lysaker PH, Hamm JA, Hasson-Ohayon I et al. Promoting recovery from severe mental illness: implications from research on metacognition and metacognitive reflection and insight therapy. *World J Psychiatry* 2018;8:1-11.
 184. Moritz S, Lysaker PH. Metacognition – What did James H. Flavell really say and the implications for the conceptualization and design of metacognitive interventions. *Schizophr Res* 2018;201:20-6.
 185. Sellers R, Varese F, Wells A et al. A meta-analysis of metacognitive beliefs as implicated in the self-regulatory executive function model in clinical psychosis. *Schizophr Res* 2017;179:75-84.
 186. Brune M, Drommelschmidt KA, Kruger-Ozgurdal S et al. Relationship between metacognitive beliefs and psychosocial performance in at-risk states of psychosis and patients with first psychotic episodes. *Early Interv Psychiatry* (in press).
 187. Davies G, Greenwood K. A meta-analytic review of the relationship between neurocognition, metacognition and functional outcome in schizophrenia. *J Ment Health* 2018;31:1-11.
 188. Luther L, Bonfils KA, Firmin RL et al. Metacognition is necessary for the emergence of motivation in people with schizophrenia spectrum disorders: a necessary condition analysis. *J Nerv Ment Dis* 2017;205:960-6.
 189. Lysaker PH, Gumley A, Luedtke B et al. Social cognition and metacognition in schizophrenia: evidence of their interdependence and linkage with outcomes. *Acta Psychiatr Scand* 2013;127:239-47.
 190. Koren D, Seidman LJ, Goldsmith M et al. Real-world cognitive – and metacognitive – dysfunction in schizophrenia: a new approach for measuring (and remediating) more “right stuff”. *Schizophr Bull* 2006;32:310-26.
 191. Lysaker PH, Gagen E, Moritz S et al. Metacognitive approaches to the treatment of psychosis: a comparison of four approaches. *Psychol Res Behav Manag* 2018;11:341-51.
 192. Inchausti F, Garcia-Poveda NV, Ballesteros-Prados A et al. The effects of metacognition-oriented social skills training on psychosocial outcome in schizophrenia-spectrum disorders: a randomized controlled trial. *Schizophr Bull* 2018;44:1235-44.
 193. Reeder C, Huddy V, Cella M et al. A new generation computerised metacognitive cognitive remediation programme for schizophrenia (CIRCuiTS): a randomised controlled trial. *Psychol Med* (in press).
 194. Andreou C, Balzan RP, Jelinek L et al. Metacognitive training and metacognitive therapy. A reply to Lora Capobianco and Adrian Wells. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2018;59:162-3.
 195. Capobianco L, Wells A. Metacognitive therapy or metacognitive training: what’s in a name? *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2018;59:161.
 196. Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO et al. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:189-92.
 197. Byrne M, Agero E, Bennedsen B et al. Obstetric conditions and risk of first admission with schizophrenia: a Danish national register based study. *Schizophr Res* 2007;97:51-9.
 198. Cullen AE, Holmes S, Pollak TA et al. Associations between non-neurological autoimmune disorders and psychosis: a meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2019;85:35-48.
 199. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014;511:421-7.
 200. Dickerson F, Stallings C, Origoni A et al. Inflammatory markers in recent onset psychosis and chronic schizophrenia. *Schizophr Bull* 2016;42:134-41.
 201. van Kesteren CF, Gremmels H, de Witte LD et al. Immune involvement in the pathogenesis of schizophrenia: a meta-analysis on postmortem brain studies. *Transl Psychiatry* 2017;7:e1075.
 202. Dickerson F, Stallings C, Origoni A et al. C-reactive protein is associated with the severity of cognitive impairment but not of psychiatric symptoms in individuals with schizophrenia. *Schizophr Res* 2007;93:261-5.
 203. Martinez-Cengotitabengoa M, Mac-Dowell KS, Leza JC et al. Cognitive impairment is related to oxidative stress and chemokine levels in first psychotic episodes. *Schizophr Res* 2012;137:66-72.
 204. Zhang XY, Tang W, Xiu MH et al. Interleukin 18 and cognitive impairment in first episode and drug naive schizophrenia versus healthy controls. *Brain Behav Immun* 2013;32:105-11.
 205. Miller BJ, Buckley PF, McEvoy JP. Inflammation, substance use, psychopathology, and cognition in phase 1 of the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness study. *Schizophr Res* 2018;195:275-82.
 206. Johnsen E, Fathian F, Kroken RA et al. The serum level of C-reactive protein (CRP) is associated with cognitive performance in acute phase psychosis. *BMC Psychiatry* 2016;16:60.
 207. Huys QJM, Maia TV, Paulus MP. Computational psychiatry: from mechanistic insights to the development of new treatments. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2016; 1:382-5.
 208. Krystal JH, Murray JD, Chekroud AM et al. Computational psychiatry and the challenge of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2017;43:473-5.
 209. Huys QJM. Advancing clinical improvements for patients using the theory-driven and data-driven branches of computational psychiatry. *JAMA Psychiatry* 2018;75:225-6.
 210. Murray JD, Anticevic A, Gancsos M et al. Linking microcircuit dysfunction to cognitive impairment: effects of disinhibition associated with schizophrenia in a cortical working memory model. *Cerebral Cortex* 2014;24:859-72.
 211. Starc M, Murray JD, Santamauro N et al. Schizophrenia is associated with a pattern of spatial working memory deficits consistent with cortical disinhibition. *Schizophr Res* 2017;181:107-16.
 212. Silverstein SM, Demmin DL, Bednar JA. Computational modeling of contrast sensitivity and orientation tuning in first-episode and chronic schizophrenia. *Comput Psychiatr* 2017;1:102-31.
 213. Dowd EC, Frank MJ, Collins A. Probabilistic reinforcement learning in patients with schizophrenia: relationships to anhedonia and avolition. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2016;1:460-73.
 214. Sterzer P, Adams RA, Fletcher P et al. The predictive coding account of psychosis. *Biol Psychiatry* 2018;84:634-43.
 215. Thakkar KN, Diwadkar VA, Rofls M. Oculomotor prediction: a window into the psychotic mind. *Trends Cogn Sci* 2017;21:344-56.
 216. Barnett I, Torous J, Staples P. Relapse prediction in schizophrenia through digital phenotyping: a pilot study. *Neuropsychopharmacology* 2018;43:1660-6.
 217. Torous J, Kiang MV, Lorme J et al. New tools for new research in psychiatry: a scalable and customizable platform to empower data driven smartphone research. *JMIR Ment Health* 2016;3:e16.
 218. Insel T. Digital phenotyping: a global tool for psychiatry. *World Psychiatry* 2018;17:276-7.
 219. Friston KJ, Frith CD. Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clin Neurosci* 1995;3: 89-97.
 220. Hoffman RE, Dobscha SK. Cortical pruning and the development of schizophrenia: a computer model. *Schizophr Bull* 1989;15:477-90.
 221. Bullmore E, Sporns O. The economy of brain network organization. *Nat Rev Neurosci* 2012; 13:336-49.
 222. Van Essen DC, Smith SM, Barch DM et al. The WU-Minn Human Connectome Project: an overview. *Neuroimage* 2013;80:62-9.

223. Fornito A, Bullmore E, Zalesky A. Opportunities and challenges for psychiatry in the connectomic era. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2017;2:9-19.
224. Lo CY, Su TW, Huang CC et al. Randomization and resilience of brain functional networks as systems-level endophenotypes of schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112:9123-8.
225. Sporns O. Contributions and challenges for network models in cognitive neuroscience. *Nat Neurosci* 2014;17:652-60.
226. Cuthbert BN, Insel TR. Toward new approaches to psychotic disorders: the NIMH Research Domain Criteria project. *Schizophr Bull* 2010;36:1061-2.
227. Cuthbert BN. The RDoC framework: facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology. *World Psychiatry* 2014;13:28-35.
228. Tamminga CA, Pearlson GD, Stan AD et al. Strategies for advancing disease definition using biomarkers and genetics: the Bipolar and Schizophrenia Network for Intermediate Phenotypes. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2017;2:20-7.
229. Clementz BA, Sweeney JA, Hamm JP et al. Identification of distinct psychosis biotypes using brain-based biomarkers. *Am J Psychiatry* 2016;173:373-84.
230. Calkins ME, Dobie DJ, Cadenhead KS et al. The Consortium on the Genetics of Endophenotypes in Schizophrenia: model recruitment, assessment, and endophenotyping methods for a multisite collaboration. *Schizophr Bull* 2007;33:33-48.
231. Braff DL, Freedman R, Schork NJ et al. Deconstructing schizophrenia: an overview of the use of endophenotypes in order to understand a complex disorder. *Schizophr Bull* 2007;33:21-32.
232. Gaebel W. Status of psychotic disorders in ICD-11. *Schizophr Bull* 2012;38:895-8.

DOI:10.1002/wps.20624

Alteración cognitiva y psicosis en esquizofrenia: ¿trastornos independientes o vinculados?

Al igual que gran parte de lo demás en relación con la fisiopatología de la esquizofrenia, la relación entre alteración cognitiva y psicosis dista mucho de haberse dilucidado. Una observación no discutida es que a menudo se presentan en forma simultánea. Green et al¹ proporcionan un panorama académico del estado del conocimiento en este campo. Sin embargo, no explican con detalles los posibles motivos subyacentes a la presentación concomitante de alteración cognitiva y psicosis.

Gran parte de lo que observamos como neurocientíficos clínicos es correlacional. La gravedad de las puntuaciones en la Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS) se correlaciona con la alteración social y vocacional, lo que a su vez se correlaciona con la administración de antipsicóticos acumulada en el curso de la vida, lo cual se correlaciona con comorbilidades cardiovasculares. En estado de salud y enfermedad, la correlación entre dos variables suele ser la suma de las contribuciones genéticas y ambientales a estos efectos.

Por consiguiente, una posibilidad es que la alteración cognitiva y la psicosis tengan una etiología compartida: genética o ambiental. La hipótesis de la “etiología compartida” se puede evaluar utilizando varios métodos. La etiología compartida ambiental suele estudiarse en estudios epidemiológicos de cohorte. Factores ambientales como complicaciones obstétricas, abuso y trauma durante la infancia, abuso de drogas e inmigración se han comunicado en relación con alteración cognitiva, psicosis o ambas². Se ha investigado la etiología compartida genética utilizando métodos genéticos conductuales en gemelos y hermanos, y más recientemente empleando métodos de genética molecular.

Estudios gemelares pueden medir la correlación genética entre dos rasgos. Una correlación genética de uno entre rasgo A y B implicaría que todas la genética aditiva que influye en rasgo A también repercute en rasgo B. En uno de estos estudios, la correlación genética entre esquizofrenia e IQ fue relativamente alta ($r=0,75$)³. Sin embargo, dado que la correlación es de solo 0,75, cerca de la mitad de la varianza genética en esquizofrenia depende de hecho de la inteligencia,

lo que indica que ambos rasgos tienen genes con efectos específicos. Cuando se analizaron dominios cognitivos específicos en vez de IQ, las correlaciones genéticas variaron considerablemente. Solo fueron 0,34 para pruebas que medían conocimiento verbal y 0,79 para pruebas que medían memoria de trabajo. En un segundo estudio, utilizando una muestra a mayor escala, la correlación genética entre esquizofrenia e IQ fue 0,46, lo que indica que la mayor parte de la varianza genética en esquizofrenia es independiente realmente de la inteligencia³.

Con los avances en genética molecular, las puntuaciones de riesgo poligénico –que reflejan el efecto de muchos alelos de riesgo que tienen efecto pequeño– se pueden ahora utilizar para cuantificar el rol de genes de riesgo directamente medidos para esquizofrenia sin dominios cognitivos específicos. En varios estudios se analizó la relación entre genes de riesgo de esquizofrenia e IQ en la población general. Lo que estos estudios analizan es si las variantes genéticas asociadas a un aumento en el riesgo de esquizofrenia se asociarían a un peor desempeño cognitivo. En general, las correlaciones comunicadas entre la puntuación de riesgo poligénico para esquizofrenia e IQ y la memoria de trabajo fueron inferiores a 0,1 para infancia, edad adulta temprana y tardía^{4,5}. Se observaron resultados similares para una gama de dominios cognitivos⁶. Analizar la relación de la otra dirección, es decir, si las variantes genéticas asociadas a un peor desempeño cognitivo se asociarían a un incremento en el riesgo de esquizofrenia, arrojó una magnitud de asociaciones que también fue pequeña (<1% de varianza)⁶.

Utilizando el análisis bivariado de rasgo complejo en todo el genoma para estimar la cantidad de factores genéticos compartidos entre riesgo de esquizofrenia y capacidad cognitiva, la correlación genética entre esquizofrenia e IQ fue 0,2, y la observada entre la esquizofrenia y la memoria de trabajo fue 0,19. En este estudio, no hubo evidencia que respaldara imbricación genética entre esquizofrenia y medidas de conocimiento verbal o cognición social⁶.

Una segunda posibilidad es que la esquizofrenia y la alteración cognitiva se presenten simultáneamente debido a que

las dos se asocian por separado a un tercer factor. Por ejemplo, estudios han demostrado que la esquizofrenia se relaciona con anomalías estructurales del cerebro y que el IQ se correlaciona con mayores volúmenes totales y de sustancia gris del cerebro. Por consiguiente, es posible que la correlación genética entre esquizofrenia e IQ sea explicable por la correlación de ambos rasgos con el volumen del cerebro³.

También es posible que la alteración cognitiva no sea un antecedente ni una consecuencia perdurable de esquizofrenia, sino que represente vulnerabilidad cerebral y específica. Puesto que la alteración cognitiva caracteriza a casi todos los trastornos mentales, lo mismo que a los trastornos neurológicos, la lesión cerebral traumática y el abuso de drogas y alcohol⁷, y ya está presente antes del inicio de casi todos los trastornos, al parecer es un indicador no específico de vulnerabilidad o disfunción del cerebro.

Una cuarta posibilidad menos investigada es que la esquizofrenia y las capacidades cognitivas deficientes puedan presentarse en forma simultánea. Una hipótesis coincidental de psicosis y alteración cognitiva plantearía lo siguiente. La mayoría de los individuos de la población con capacidades cognitivas límite-bajas, pero sí alguna otra alteración mental o emocional, nunca acuden a un profesional de la salud mental y nunca se les establece un diagnóstico psiquiátrico. Asimismo, las personas con delirios encapsulados o alucinaciones, que no conducen a alteraciones de la conducta, viven en la sociedad y raras veces acuden a atención de profesionales de la salud mental. Es solo la manifestación concomitante de las dos, que afecta el funcionamiento social y vocacional, lo que conduce a la búsqueda de ayuda y a un diagnóstico de esquizofrenia. Esto sería similar para un individuo que padece insuficiencia cardíaca congestiva o un individuo que padece enfermedades degenerativas de las articulaciones. Ninguno de ellos tendría limitaciones graves en la movilidad, aunque los primeros probablemente eviten caminar con esfuerzo y los últimos probablemente utilicen un bastón para caminar. Aunque los dos trastornos pueden no relacionarse desde el punto de vista fisiopatológico, su presentación concomitante probablemente

conduciría a alteración grave de la morbilidad y posiblemente precisaría el uso de una silla de ruedas.

La probabilidad de que ocurran dos sucesos independientes en forma sucesiva es el producto de multiplicar la probabilidad de que cada evento ocurra por separado. Las alucinaciones y delirios se reconocen por una minoría considerable de la población general (3,2-7,2%)⁸. Aproximadamente un tercio de estas personas refieren una presentación frecuente de estos síntomas. Un 13,6% de la población tiene puntuaciones de IQ de una desviación estándar o más por debajo de la media, un nivel de alteración cognitiva similar al que suele comunicarse en la esquizofrenia⁶. Por consiguiente, si los síntomas psicóticos y la alteración cognitiva fueran independientes entre sí, todavía cabría esperar que entre un 0,44% a un 0,98% de la población general experimente síntomas psicóticos y presente una alteración cognitiva, lo

cual se aproxima a la prevalencia de esquizofrenia en el curso de la vida de un 0,7 %¹⁰.

En general, estos resultados implican que, si bien no se descarta la hipótesis de una ideología genética compartida para la psicosis y la alteración cognitiva, la susceptibilidad genética compartida probablemente solo es moderada. También es importante tomar en cuenta que, al igual que con cualquier correlación, las correlaciones genéticas no revelan direccionalidad. Por consiguiente, la trayectoria de la causalidad no se puede inferir: un IQ más bajo puede aumentar la susceptibilidad a la esquizofrenia, o la esquizofrenia puede causar menos inteligencia³.

Abraham Reichenberg¹, Eva Velthorst¹, Michael Davidson²

¹Department of Psychiatry, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA;

²University of Nicosia Medical School, Egkomi, Cyprus

1. Green MF, Horan VP, Lee J. *World Psychiatry* 2019;18:146-61.
2. Radua J, Ramella-Cravaro V, Ioannidis JPA et al. *World Psychiatry* 2018;17:49-66.
3. Touloupoulou T, Picchioni M, Rijdsdijk F et al. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1348-55.
4. McIntosh AM, Gow A, Luciano M et al. *Biol Psychiatry* 2013;73:938-43.
5. Riglin L, Collishaw S, Richards A et al. *Lancet Psychiatry* 2017;4:57-62.
6. Hubbard L, Tansey KE, Rai D et al. *Schizophr Bull* 2016;42:832-42.
7. Weiser M, Reichenberg A, Rabinowitz J et al. *Acta Psychiatr Scand* 2004;110:471-5.
8. McGrath JJ, Saha S, Al-Hamzawi A et al. *JAMA Psychiatry* 2015;72:697-705.
9. Reichenberg A, Harvey PD. *Psychol Bull* 2007;133:833-58.
10. Saha S, Chant D, Welham J et al. *PLoS Med* 2005;2:e141.

DOI:10.1002/wps.20644

(Reichenberg A, Velthorst E, Davidson M. Cognitive impairment and psychosis in schizophrenia: independent or linked conditions? World Psychiatry 2019;18:162-163)

El significado de las diferencias de grupo en el desempeño en pruebas cognitivas

¿Qué significa que grupos de individuos en los que se establece el diagnóstico de esquizofrenia tengan menos apartados correctos y respondan con más lentitud en los grupos de comparación en pruebas de memoria, atención, funcionamiento ejecutivo y cognición social? La respuesta de Green et al¹ es indudable: el desempeño más débil se debe a una “alteración cognitiva”, que es una “disfunción primaria” que se origina en una causa neuropatológica específica. Esta “alteración” se considera un factor de vulnerabilidad y una “manifestación central” de la esquizofrenia. Esta es una postura en la actualidad sostenida por la mayoría en el campo y respaldada por una considerable parte de evidencia.

Sin embargo, la interrogante “¿por qué los individuos con diagnóstico de esquizofrenia tienden a mostrar un desempeño neurocognitivo más débil?” en realidad se mantiene sin una respuesta clara. Los datos básicos representan diferencias de grupo en el desempeño en la prueba, pero este desempeño está multideterminado. Se ha visto que los factores que influyen en el desempeño en la prueba cognitiva de individuos con diagnóstico de esquizofrenia son motivación, esfuerzo, actitudes disfuncionales, asociabilidad, estrés, emociones negativas y desorganización conceptual². Aunque es una interrogante empírica el grado en que estos

factores contribuyen a un peor desempeño en las pruebas, parece justo suponer que tomar en cuenta su repercusión agregada reduciría significativamente las diferencias de grupo.

Los autores –y también el campo– sostienen la validez externa de las pruebas: que el desempeño más débil representa un déficit “generalizado y estable” de procesos cognitivos en situaciones de la vida cotidiana. Sin embargo, la variabilidad en el desempeño cognitivo es una observación frecuente³. Cuando individuos que se desempeñan en el rango de “alteraciones graves” en las pruebas neurocognitivas se enfrascan en actividades satisfactorias y significativas en lo personal –como jugar ajedrez, conducir un automóvil o preparar una receta compleja– se observa que muestran altos grados de función cognitiva. Durante estas actividades significativas, se energizan y activan los recursos motivacionales y cognitivos para utilizarse. Esto contrasta con el entorno de pruebas neurocognitivas, que está plagado de factores –como creencias de ser incapaz, inferior o ser criticado; y llevar a cabo tareas que no son comprometedoras o significativas– que desenergizan la motivación y los recursos.

Ver la cognición cotidiana en esta forma más dinámica entre tareas y situaciones hace eco de investigación reciente realizada por Cohen et al⁴ que demuestra la variabili-

dad situacional en alogia y falta de afectividad, que son manifestaciones que tradicionalmente se han considerado como estables. También implica que los esfuerzos de tratamiento pueden estar mejor adaptados para ayudar a las personas a tener acceso a sus recursos cognitivos más que corregir la neurocognición. Por último, términos como “déficit” y “alteración” son inexactos según se aplican a la cognición, sobre todo porque la literatura depende de condiciones de prueba que están desprovistas de las calidades precisas que permiten que surja variabilidad en el desempeño. Dada la multitud de factores que intervienen en el desempeño de la prueba, las diferencias de grupo en el desempeño de estas pruebas no puede simplemente “reflejar” representaciones isomorfas de “disfunciones centrales” en la fisiopatología del cerebro.

En cuanto a la evidencia neurológica, surge un patrón similar. Estudios post-mortem demostraron diferencias de grupo en el volumen del cerebro entre individuos con un diagnóstico de esquizofrenia y los de la población general. En vez de ser evidencia de una alteración cognitiva central, como se había afirmado, las reducciones en el volumen del cerebro resultaron ser consecuencia de la exposición a medicamentos antipsicóticos a largo plazo⁵. Notablemente, primates no humanos expuestos a medica-

ción antipsicótica muestran el mismo grado de pérdida de volumen del cerebro que se observa en estudios humanos post-mortem⁶. Este es otro ejemplo de las diferencias de grupo que no son índices evidentes de neuropatología subyacente.

Asimismo, diferencias de grupo en imágenes de resonancia magnética funcional y medidas de EEG se han interpretado como representativas de una alteración neurocognitiva central. A través de la práctica generalizada, la suposición de que la activación neurofisiológica diferencial durante tareas neurocognitivas indica alteración neurocognitiva, es una falacia que se ha difundido ampliamente en la literatura neurocientífica⁷. Por ejemplo, en la descripción de la activación de la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC) por Green et al, se señala que algunos estudios han mostrado hipoactivación y otros hiperactivación de la DLPFC. Es improbable que tanto hipoactivación como hiperactivación sugieran alteración, y sin embargo es así como se interpreta. Asimismo, las diferencias neurofisiológicas a nivel de grupo no indican alteración. Músicos muestran un mayor volumen del tejido neural en algunas regiones y disminución del volumen en otras⁸. Esto no indica que los músicos tengan una alteración neurocognitiva, sino que tienen conocimiento especializado por la práctica repetida. Probablemente los individuos con un determinado diagnóstico de esquizofrenia hayan tenido experiencias –como trauma, exclusión y síntomas positivos– a un mayor grado que la población general, lo que cabría esperar que se manifestara en diferente neurofisiología.

El curso del desempeño de la prueba durante el desarrollo suele citarse como evidencia de que la alteración de la neurocognición es una manifestación central y

estable de la esquizofrenia. Como lo describen Green et al, se observa un desempeño más deficiente antes del inicio del primer episodio de psicosis y se mantiene relativamente estable después que se establece un diagnóstico. Sin embargo, también se presentan síntomas negativos antes del inicio del primer episodio, y el desempeño neurocognitivo deficiente y la sintomatología negativa al parecer surgen en periodos similares de desarrollo (aproximadamente a la edad de 9 años) en individuos que más tarde desarrollan esquizofrenia⁹. En consecuencia, es posible que el desempeño neurocognitivo deficiente represente una consecuencia de síntomas negativos como amotivación, o que otras variables (por ejemplo, sesgo y creencias negativas) puedan dar lugar al desarrollo de síntomas negativos y también un desempeño neurocognitivo deficiente. Por ejemplo, el trauma en la infancia se ha relacionado con un desempeño ulterior en pruebas neurocognitivas, y la exclusión social inducida en laboratorio altera el desempeño neurocognitivo subsiguiente en individuos sanos¹⁰.

También vale la pena hacer hincapié en que el desempeño neurocognitivo no ha logrado predecir quién desarrollará un trastorno psicótico entre individuos con alto riesgo clínico. Si la neurocognición fuese una manifestación central, entonces debería asociarse al desarrollo del trastorno. Parecería más probable que las diferencias de grupo en el desempeño en las pruebas no revelan una manifestación distintiva de la esquizofrenia, sino más bien un epifenómeno que surge de amotivación, actitudes negativas, antecedente de trauma y otros aspectos del trastorno.

Por último, es importante el lenguaje. Es lamentable que los autores hagan referencia a “pacientes con esquizofrenia” durante todo el manuscrito. De un modo

similar a otros términos absolutos –“déficit” y “alteración”– este término tiene connotaciones inexactas. Nadie es solo un paciente o solo un diagnóstico o solo una serie de disfunciones. La ciencia de la esquizofrenia se beneficiaría de centrarse en la persona como un todo, con las dificultades en salud mental que representan el diagnóstico que solo es parte de todo el panorama. Conocer a la persona en su mejor condición; y poder evaluar en forma precisa y dinámica sus fortalezas, atributos positivos y creencias será invaluable en este esfuerzo. Por último, la distancia entre la persona que recibe un diagnóstico de esquizofrenia y el ciudadano típico podría ser muy pequeña en realidad.

Paul M. Grant, Michael W. Best, Aaron T. Beck

Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA

1. Green MF, Horan WP, Lee J. *World Psychiatry* 2019;18:146-61.
2. Beck AT, Himelstein R, Bredemeier K et al. *Psychol Med* 2018;48:2776-85.
3. Mote J, Grant PM, Silverstein SM. *Psychiatr Serv* 2018;69:1095-7.
4. Cohen AS, Mitchell KR, Docherty NM et al. *J Abnorm Psychol* 2016;125:299-309.
5. Ho BC, Andreasen NC, Ziebell S et al. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:128-37.
6. Dorph-Petersen KA, Pierri JN, Perel JM et al. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:1649-61.
7. Cacioppo JT, Berntson GG, Lorig TS et al. *J Pers Soc Psychol* 2003;85:650-61.
8. Han Y, Yang H, Lv YT et al. *Neurosci Lett* 2009;459:3-6.
9. Ott S, Roberts S, Rock D et al. *Schizophr Res* 2002;58:231-9.
10. Baumeister RF, Twenge JM, Nuss CK. *J Pers Soc Psychol* 2002;83:817-27.

DOI:10.1002/wps.20645

(Grant PM, Best MW, Beck AT. The meaning of group differences in cognitive test performance. World Psychiatry 2019;18:163–164)

Cognición en esquizofrenia: ¿un marcador de problemas subyacentes del neurodesarrollo?

El artículo de Green et al¹ proporciona un análisis amplio y detallado de la cognición en la esquizofrenia, que respalda el argumento de que la disfunción cognitiva es una manifestación central de la enfermedad. Sin embargo, los autores no exploran por completo cómo el conocimiento sobre la cognición puede informarnos acerca de la naturaleza y el desarrollo de la esquizofrenia. ¿Es la disfunción cognitiva una causa, una consecuencia o un marcador de enfermedad?

La esquizofrenia, lo mismo que la capacidad cognitiva general son heredables, y tienen una base poligénica amplia. Estudios de asociación de todo el genoma han identificado asociaciones significativas entre inteligencia y logro educacional, como un indicador de las capacidades cognitivas generales, y genes que intervienen en el desarrollo del sistema nervioso central (SNC) y la regulación de la sinapsis. Algunos de estos genes se imbrican con genes

de vulnerabilidad a la esquizofrenia. Estas asociaciones genéticas son principalmente negativas (es decir, mayor inteligencia - menos riesgo de esquizofrenia), pero algunos de ellos son bidireccionales (es decir, mayor inteligencia - mayor riesgo de esquizofrenia)². Análisis adicionales indican un fuerte efecto protector de la inteligencia sobre el riesgo de esquizofrenia, y un efecto negativo más pequeño de la esquizofrenia (genes de riesgo) sobre la inteligencia³.

Aspectos de la cognición también se alteran en familiares de personas con esquizofrenia, quienes tienen una posición intermedia entre su familiar afectado y controles sanos⁴. Sin embargo, la vulnerabilidad a la esquizofrenia no parece estar basada en una combinación familiar infortunada de riesgos cognitivos y ambientales. Un estudio basado en registro fascinante indica que el riesgo de esquizofrenia es previsto por la desviación que tiene el individuo de la aptitud cognitiva familiar (es decir, lo que se espera del logro educacional e IQ en padres y hermanos) y no por la disfunción cognitiva en sí. Cuando se equiparan casos con controles según logro educativo e IQ, sus familiares resultan con mejores aptitudes cognitivas que familiares correspondientes de los controles. Estos hallazgos apuntan a la existencia de una alteración del desarrollo cualitativamente diferente que se asocia al riesgo de esquizofrenia⁵.

Un hallazgo central de estudios de asociación de todo el genoma es el vínculo entre el riesgo de esquizofrenia y el sistema inmunitario, en particular, el sistema de complemento. Estudios han identificado un nuevo rol del complemento 4 (C4) en la poda sináptica. La poda sináptica alcanza su máximo durante la adolescencia, y es esencial para el refinamiento del SNC y la maduración de las capacidades cognitivas. Variantes estructuralmente diferentes de genes de C4 se asocian a diferencias en la expresión de C4 y al riesgo de esquizofrenia, lo que respalda la noción de que la actividad de complemento elevada conduce a más podas sinápticas y es un factor de riesgo para la esquizofrenia. En un análisis reciente en que se utilizaron células progenitoras pluripotenciales inducidas derivadas del paciente, se encontraron anomalías en células semejantes a la microglia en estructuras sinápticas, además de un aumento en la poda sináptica en los cultivos neuronales. Variantes de genes de C4 asociadas a riesgo se vincularon a un incremento en la captación de complemento en la sinapsis⁶. En congruencia con esto, hay indicios de una

función de memoria más deficiente vinculada a un aumento en la expresión prevista de C4 entre pacientes con esquizofrenia y controles sanos⁷.

Estudios prospectivos de desarrollo cognitivo temprano en niños que más tarde desarrollaron esquizofrenia demostraron déficit estable en IQ, lenguaje, velocidad de procesamiento y función ejecutiva desde la lactancia. Disfunciones verbales aparecen en etapa temprana y son relativamente estables, mientras que alteraciones en la velocidad de procesamiento y las funciones ejecutivas aumentan durante la adolescencia⁸. La brecha creciente hacia la adolescencia sana al parecer se basa sobre todo en un rezago del desarrollo más que en una pérdida de las funciones adquiridas. Estudios en grupos considerados con alto riesgo clínico (CHR) para psicosis también encuentran disfunciones cognitivas importantes. Este es el caso sobre todo para los del grupo CHR que más tarde presenta transición a la psicosis. Sin embargo, no hay indicaciones directas de una disfunción cognitiva desde el pródromo/estado de alto riesgo al inicio del primer episodio⁹.

El principal argumento para la conceptualización inicial de la esquizofrenia como un trastorno neurodegenerativo fue la presentación de disfunción cognitiva y una evolución clínica deteriorante. Sin embargo, estudios del primer episodio no muestran alguna relación entre la duración de la psicosis no tratada y la disfunción cognitiva. Estudios prospectivos de trayectorias cognitivas desde el primer episodio en adelante también muestran estabilidad cognitiva importante, a corto y a largo plazo. Hay algunos indicios de un desarrollo cognitivo deficiente en pacientes con gran actividad de enfermedad durante el primer año de tratamiento, pero de magnitud limitada y contrarrestados por hallazgos de mejoras cognitivas moderadas en otros subgrupos¹⁰.

Considerados en conjunto, nuestro conocimiento sobre la cognición en las fases tempranas de la esquizofrenia, respaldan en alto grado la noción de una base

principalmente del neurodesarrollo para la disfunción cognitiva. Los problemas cognitivos pueden servir de factores estresantes adicionales que aumenten el riesgo de psicosis, mientras que otros síntomas del trastorno pueden sumarse a problemas cognitivos. Sin embargo, datos actuales indican que la disfunción cognitiva no es una causa ni una consecuencia del proceso psicótico, sino más bien un biomarcador de problemas subyacentes del neurodesarrollo.

Esta noción tiene importantes implicaciones clínicas: aunque tratamientos específicos pueden mejorar un aspecto de la disfunción (cognición o síntomas psicóticos) en adultos con esquizofrenia, esto puede no traducirse en otros dominios. Prevenir rezagos adicionales en el desarrollo de adolescentes con alto riesgo pudiera ser una de las formas más eficaces de prevenir la disfunción cognitiva importante.

Ingrid Melle

NORMENT Centre for Psychosis Research, Division of Mental Health and Addiction, Oslo University Hospital and Institute of Clinical Medicine, University of Oslo, Oslo, Norway

1. Green MF, Horan WP, Lee J. *World Psychiatry* 2019;18:146-61.
2. Le Hellard S, Wang Y, Witoelar A et al. *Schizophr Bull* 2017;43:654-64.
3. Savage JE, Jansen PR, Stringer S et al. *Nat Genet* 2018;50:912-9.
4. McCarthy NS, Badcock JC, Clark ML et al. *Schizophr Bull* 2018;44:908-21.
5. Kendler KS, Ohlsson H, Mezuk B et al. *JAMA Psychiatry* 2016;7:465-71.
6. Sellgren CM, Gracias J, Watmuff B et al. *Nat Neurosci* 2019;22:374-85.
7. Donohoe G, Holland J, Mothersill D et al. *Psychol Med* 2018;48:1608-15.
8. Mollon J, Reichenberg A. *Psychol Med* 2018;48:392-403.
9. Carrión RE, Walder DJ, Auther AM et al. *J Psychiatr Res* 2018;96:231-8.
10. Rund BR, Barder HE, Evensen J et al. *Schizophr Bull* 2016;42:87-95.

DOI:10.1002/wps.20646

(Melle I. Cognition in schizophrenia: a marker of underlying neurodevelopmental problems? World Psychiatry 2019;18:164-165)

Cognición y discapacidad en esquizofrenia: disfunciones en habilidades relacionadas con la cognición y dificultades para la toma de decisiones se suman a la morbilidad

La esquizofrenia contribuye con 13,4 (UI del 95%: 9,9-16,7) millones de años de vida vividos con discapacidad a la morbilidad global de la enfermedad. Sus costos

para la sociedad son inmensos, y derivan de pérdida de la productividad incluso mayor que los costos del tratamiento directo, un patrón que se observa en diferentes países y

sistemas de atención a la salud. Con base en estos datos, la reducción de la discapacidad en esquizofrenia es una prioridad, pero se dispone de escasos tratamientos eficaces.

La alteración cognitiva no social y social contribuye sustancialmente a reducciones en el funcionamiento cotidiano y la calidad de vida subjetiva en personas con esquizofrenia. Green et al¹ presentan y evalúan modelos refinados de la influencia de cognición no social y social sobre el funcionamiento, considerando variables moderadoras (por ejemplo, actitudes derrotistas, motivación, inseguridad, recompensas) así como correlaciones neurobiológicas y sus posibles implicaciones. Además, evalúan con detalle estrategias de tratamiento disponibles hasta el presente para estas disfunciones, que comprenden métodos farmacológicos y basados en rehabilitación. Entre estas iniciativas están las intervenciones en ejercicio, que se dirigen a aptitud física y han demostrado tener efectos útiles sobre el desempeño cognitivo.

Al igual que cualquier otro proceso patológico crónico, se dispone de múltiples factores que contribuyen al desarrollo de la discapacidad en la esquizofrenia. La obesidad y las comorbilidades relacionadas con la salud son comunes. La aptitud física se altera visiblemente. La existencia de estos elementos muestra una correlación con alteraciones cognitivas².

Uno de los problemas abordados con menos detalle en el análisis de Green et al es el de la capacidad funcional (la capacidad para realizar las habilidades funcionales cotidianas) y su efecto moderador potencial entre desenlaces de la cognición no social y social al igual que funcionales. En varios estudios, se encontró que la capacidad funcional se relacionaba proximalmente con alteraciones en el funcionamiento cotidiano, siendo por lo general la cognición no social el predictor más potente de las disfunciones en esta capacidad. Además, cuando se analiza la capacidad funcional social, en general designada como una competencia social, en su relación con desenlaces funcionales, se puede demostrar que algunos elementos de la cognición social predicen el desempeño en medidas de competencia social, lo que a su vez predice evaluaciones de funcionamiento social cotidiano por el informante. En consecuencia, las alteraciones en la cognición no social y social pueden ser un precursor de déficit en habilidades funcionales, lo cual a su vez predice alteración de los desenlaces cotidianos en varios dominios.

Del mismo modo, recientemente documentamos que correlaciones de salud y aptitud física deficientes son factores importantes que determinan la discapacidad en esquizofrenia y que interactúan con la cognición no social y social para

complicar los desenlaces funcionales. El resultado final de estas alteraciones físicas podría impedir a las personas salir siquiera de su domicilio y exacerbar limitaciones en la capacidad funcional más allá de las originadas por las disfunciones cognitivas no sociales y sociales, generando obstáculos adicionales al despliegue efectivo de habilidades cotidianas que los pacientes pudieran poseer.

Desarrollamos un modelo que integra estas trayectorias contribuyentes diferentes en un modelo unificado de discapacidad en esquizofrenia, tratando de aislar los factores individuales pertinentes (por ejemplo, síntomas, cognición, funcionamiento social) y sus interacciones, de manera que puedan abordarse de manera sinérgica³.

En análisis de datos del Proyecto de Salud Mental del Condado de Suffolk, examinamos la trayectoria del aumento de peso durante 20 años y su repercusión en el funcionamiento cotidiano en el seguimiento a 20 años. Observamos que el aumento de peso era progresivo durante todo el período, y conducía a más de un 50% de pacientes bipolares y un 60% de pacientes con esquizofrenia a adquirir un índice de masa corporal en el rango obeso 20 años después del diagnóstico⁴, un cambio notable del 8% y el 20%, respectivamente, al momento del primer diagnóstico.

En un examen diferente del funcionamiento cotidiano de estos mismos pacientes en el seguimiento a 20 años, encontramos que pacientes con esquizofrenia, que tenían una mayor prevalencia de obesidad y peor desempeño cognitivo, también tenían peores resultados en el funcionamiento cotidiano referente a mantener un empleo competitivo y vivir de manera independiente⁵. En ambas muestras de pacientes, la alteración cognitiva y dos indicadores de funcionamiento físico, perímetro de la cintura y la capacidad de levantarse con rapidez y en forma repetida de una silla (ponerse de pie de la silla), se relacionaban con empleo competitivo. Cuando se utilizó una regresión logística para predecir el empleo, el diagnóstico representó un 11% y ponerse de pie de la silla explicaba un 9% en tanto que los síntomas negativos un 5% adicional. El efecto diagnóstico probablemente estaba relacionado con diferencias cognitivas entre los grupos, pero las limitaciones de la movilidad asociadas a la obesidad fueron predictores excelentes de los desenlaces laborales. Al modelar la independencia residencial, solo el diagnóstico representó varianza en los desenlaces.

Estos hallazgos no dejan ninguna duda sobre la importancia de las alteraciones

cognitivas para predecir los desenlaces cotidianos. Más bien, probablemente indican que las alteraciones cognitivas pueden contribuir al desarrollo de limitaciones físicas. La obesidad en la esquizofrenia se relaciona con múltiples alteraciones en cognición social y no social⁶. En el aspecto no social, se ha demostrado la alteración de la toma de decisiones en relación con elecciones de alimentos. La calidad deficiente de la dieta es común en grupos con posición socioeconómica baja, incluidos aquellos con esquizofrenia. Es infrecuente la ingesta de frutas y verduras en comparación con el resto de la población. Estas elecciones alimentarias, en combinación con el consumo de alimento denso en energía y altamente procesado fomentan la obesidad⁷.

Estos alimentos densos en calorías y muy agradables al gusto están fácilmente disponibles en las sociedades industrializadas, requiriendo mínimo esfuerzo para obtenerlos y prepararlos. Pacientes con esquizofrenia parecen muy vulnerables a este entorno, ya que consumen más alimento que las personas normalmente sanas, y sus elecciones de alimento son más deficientes. Además, muy pocos pacientes se apegan a una rutina de ejercicio físico con regularidad⁸ y, entre los que lo hacen, prevalecen las suposiciones erróneas sobre lo que representa “ejercicio” sano. Además, las mismas disfunciones en los criterios de evaluación señaladas por Green et al en el desempeño de tareas de solución de problemas emocionalmente neutrales están presentes en las elecciones de alimentos, con tendencias sustanciales hacia el reforzamiento a corto plazo más que recompensa postergada y elecciones de alimento planeadas.

Asimismo, las alteraciones en la capacidad funcional, que son impulsadas por las limitaciones cognitivas, también son comunes en relación con las habilidades relacionadas con alimento. Varios estudios han demostrado que pacientes con esquizofrenia tienen su capacidad alterada para planear y comprar alimentos nutritivos. También se altera su desempeño efectivo en las habilidades de cocinar⁹. Utilizando una serie de pruebas basadas en simulación, pacientes con esquizofrenia manifestaron sustancialmente más alteración en su capacidad para planear una comida, comprar los ingredientes y cocinar efectivamente el alimento que controles sanos. Estas disfunciones se correlacionaron con la gravedad de los síntomas negativos, pero no positivos, y con las disfunciones ejecutivas pero no con la memoria.

En conclusión, planteamos que las limitaciones cognitivas de personas con esquizofrenia no solo se correlacionan

directamente con la discapacidad, sino contribuyen en grado sustancial a otras disfunciones y habilidades (capacidad funcional; competencia social) que exacerbaban los desenlaces de discapacidad. La salud y la aptitud deficientes, que añaden varianza a las evaluaciones cognitivas actuales para la predicción de discapacidad, también pueden originarse en déficit cognitivo. La cascada de flujo anterógrado de la cognición alterada, sobre todo en dominios de razonamiento y solución de problemas y evaluación de reforzamiento, puede originar déficit en la capacidad funcional que luego conduce a elecciones de dieta y ejercicio deficientes, lo cual contribuye a un desenlace funcional insatisfactorio.

En consecuencia, influencias sobre los desenlaces que parecen no estar relacionadas con el déficit cognitivo pueden originarse al menos parcialmente en limitaciones cognitivas y responder a tratamientos de intensificación cognitiva adecuados.

Philip D. Harvey^{1,2}, Martin T. Strassnig^{1,3}

¹Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, FL, USA; ²Research Service, Miami VA Healthcare System, Miami, FL, USA; ³Palm Beach County Mental Health Services, Delray Beach, FL, USA

1. Green MF, Horan WP, Lee J. *World Psychiatry* 2019;18:146-61.
2. Bora E, Akdede BB, Alptekin K. *Psychol Med* 2017;47:1030-40.

3. Harvey PD, Strassnig MT. *World Psychiatry* 2012;11:73-9.
4. Strassnig MT, Kotov R, Cornacchio D et al. *Bipolar Disord* 2017;19:336-43.
5. Strassnig MT, Cornacchio D, Harvey PD et al. *J Psychiatr Res* 2017;94:180-5.
6. Strassnig MT, Caceda R, Newcomer JW et al. *Trans Neurosci* 2012;3:345-54.
7. Monteiro CA, Moubarac JC, Levy RB et al. *Public Health Nutr* 2018;21:18-26.
8. Vancampfort D, Firth J, Schuch FB et al. *World Psychiatry* 2017;16:308-15.
9. Semkovska M, Bédard MA, Godbout L et al. *Schizophr Res* 2004;69:289-300.

DOI:10.1002/wps.20647

(Harvey PD, Strassnig MT. Cognition and disability in schizophrenia: cognition-related skills deficits and decision-making challenges add to morbidity. World Psychiatry 2019;18:165-167)

¿Por qué no hay tratamientos aprobados para la alteración cognitiva en esquizofrenia?

El artículo de Green et al¹ detalla la evidencia de que la alteración cognitiva asociada a la esquizofrenia (CIAS) sigue siendo un flagelo tremendo para las vidas de millones de personas en todo el mundo. Es el aspecto de la enfermedad que más contribuye al aislamiento social y la discapacidad funcional que afecta a la mayoría de las personas con esquizofrenia durante todas sus vidas.

Sin embargo, trágicamente, no se dispone de tratamientos farmacológicos o conductuales para la CIAS aprobados por algún organismo regulador en todo el mundo. Los avances en genética, biología, farmacología y tecnología han facilitado el desarrollo de tratamientos dirigidos a diversos aspectos de medicina, sobre todo en oncología, cardiología e inmunología. Estos avances han transformado algunas enfermedades desde eventos devastadores que ponen en riesgo la vida hasta simples perturbaciones. ¿Por qué los tremendos avances en neurociencia, psicofarmacología y genética no han proporcionado a pacientes un alivio similar de la CIAS?

La consideración más evidente es la cantidad de inversión que se está haciendo en el desarrollo de tratamientos. El presupuesto del *US National Institutes of Health* (NIH) para 2018 que se destina a investigación sobre la esquizofrenia fue de 258 millones de dólares, pero para la cardiopatía fue 10 veces más, y para el cáncer 25 tantos más². Esta discrepancia es incluso mayor en la industria farmacéutica, donde el presupuesto global para investigación y desarrollo, que en

2017 fue 71.500 millones de dólares³, supera con creces los esfuerzos del gobierno. En la actualidad hay más de mil estudios clínicos que se están realizando para el cáncer por cada uno que se realiza en la CIAS⁴ y, contrario a lo que se suele creer, no porque los fármacos contra el cáncer sean una apuesta más segura: la última estimación de que un tratamiento avanzará exitosamente de fase I hasta la aprobación por la US Food and Drug Administration (FDA) fue un 5,1% para las indicaciones por cáncer, muy similar a la psiquiatría en 6,2 por ciento⁵.

Puesto que muchas estrategias fracasarán antes de alcanzar el éxito, se requiere un gran número de intentos para encontrar un tratamiento que sea legítimamente seguro y eficaz. Además, la serendipia florece al máximo en casi todos los campos activos. Lamentablemente, la industria farmacéutica no ha tenido casi las mismas oportunidades de éxito en la CIAS que en otras enfermedades. Tal vez la curación del cáncer sea más personalmente tangible y pueda parecer a simple vista más moralmente convincente para los inversionistas que mejorar la cognición en personas que viven en la oscuridad en los márgenes de las ciudades, y las compañías farmacéuticas son muy vulnerables a las embestidas de los interesados impresionistas. Tal vez no sea coincidencia que la compañía farmacéutica enumerada en *clinicaltrials.gov* como la que tiene el máximo número de estudios que se están realizando para el tratamiento de CIAS es de propiedad privada.

¿Qué puede explicar por qué los estudios sobre CIAS realizados hasta ahora no han sido exitosos? ¿Son los criterios de valoración utilizados para evaluar el cambio cognitivo y funcional la causa? El proyecto MATRICS (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) desarrolló una batería de pruebas cognitivas, la MCCB (MATRICS Consensus Cognitive Battery) que fue aceptada como una norma de referencia por la FDA y que se ha utilizado en la mayor parte de los estudios de fase más avanzada. Varios estudios que utilizan la MCCB como el criterio principal de valoración han sido positivos⁶, pero el programa de fase tres que utiliza la MCCB para evaluar la eficacia de un agonista nicotínico alfa-7 fue negativo y bien publicitado. Una medida de referencia de la FDA suele ser uno de los componentes clave de un estudio para registro que las compañías farmacéuticas no pueden alterar, por tanto, es un chivo expiatorio natural para un estudio fallido o negativo. Sin embargo, las nociones iniciales –basadas en muestras muy pequeñas– de que la MCCB tuvo características psicométricas problemáticas fueron lógicamente refutadas por un grupo colaborativo que acumuló datos de más de 800 pacientes que recibieron placebo en 12 estudios clínicos diferentes⁷.

Una consideración más importante de por qué los estudios sobre CIAS han sido negativos es la transición de las metodologías de fase temprana a más avanzada:

- **Ruido.** Los tamaños de muestra más grandes tienen más potencia estadística, pero los estudios más grandes a menudo requieren metodologías que crean ruido y debilitan la potencia. Estudios unicéntricos con investigadores dedicados son adeptos a eliminar el ruido. Estudios subsiguientes con adolescentes e incluso centenares de investigadores de centros no suelen implementarse en cada centro en la misma manera exacta.
- **Regulación.** Estudios de fase subsiguiente, que incluyen estudios preliminares, tienen más probabilidades de apegarse a los procesos regulatorios estrictos que eliminar algo del sesgo que es inherente a estudios pequeños realizados por investigadores individuales con conflictos de intereses basados en motivos económicos y de aspiraciones. Mayor regulación conduce a menos sesgo y menos hallazgos positivos.
- **Criterios de valoración regulados.** Una señal de tratamiento es más probable cuando los investigadores pueden equiparar un mecanismo de acción con un criterio de valoración apropiado (por ejemplo, elegir una variable de velocidad de procesamiento con un marco de seguimiento breve para un estudio de un estimulante), pero más difícil de detectar con un criterio de valoración determinado por organismos reguladores que tienen relevancia general.
- **Regresión simple a la media.** Estudios de fase temprana con resultados positivos son avanzados a la siguiente fase. Los estudios negativos no. Debido a los pequeños tamaños de muestra de estos estudios que son necesarios por los problemas de costo, la potencia estadística es baja. Por consiguiente, algunos investigadores reducirán el umbral para la significancia estadística de estos estudios, a fin de que se alineen con sus

decisiones de avance o no avance con sus prioridades comerciales, y pueden incluir múltiples comparaciones y análisis *post hoc* sin corrección. Estos enfoques dan lugar a más errores estadísticos de tipo I en los que se rechazan por error hipótesis nulas de ningún efecto del tratamiento. En la siguiente fase del estudio, con mejor potencia estadística y la mejor precisión que conlleva, no se encontrará ningún efecto del fármaco.

Otra consideración importante para los estudios negativos realizados hasta la fecha es que casi todos ellos se han dirigido a una población con esquizofrenia crónica que tiene una edad promedio de alrededor de 40 años. ¿Ha pasado a esa edad la oportunidad de mejorar la cognición? Los modelos de plasticidad del cerebro indican que las propiedades propagativas de las neuronas disminuyen con el tiempo, y es aceptable que este proceso de envejecimiento esté acelerado en personas con esquizofrenia, quienes tienen más probabilidades de presentar trastornos médicos concomitantes, uso de sustancias y reducción de la participación física y mental con el entorno. Algunos datos han señalado que pacientes más jóvenes pueden responder a los tratamientos de CIAS. Se ha propuesto a menudo la idea de tratar CIAS en pacientes con primer episodio, pero ha sido difícil terminar estos estudios. Algunos hemos instado a que se resuelva la alteración cognitiva con tratamientos muy inocuos antes del inicio de la psicosis en poblaciones vulnerables^{8,9} pero de nuevo, estos estudios tienen las dificultades de los problemas de reclutamiento de pacientes y los periodos prolongados que se requieren para identificar la respuesta al tratamiento.

Más allá de estas cuestiones de diseño de estudio e implementación hay consideraciones menos claras. ¿Necesitamos esperar a comprender mejor cómo sistemas neurales humanos complejos operan antes que poda-

mos descubrir tratamientos farmacológicos y conductuales que interactúan con ellos de manera favorable? ¿O tal vez la CIAS sea tan elemental a la manifestación genética de un cerebro enfermo que nunca podremos alterarlo una vez que nace el bebé? Todas estas perspectivas pesimistas son posibles. Sin embargo, la historia de la medicina comprende un flujo constante de ejemplos de científicos y profesionales clínicos cuyas ideas y compasión fueron demasiado grandes para que las escuchara la mentalidad gregaria de inversionistas financieros e instigadores del miedo. Los que tienen el coraje y los recursos para emprender hipótesis adecuadas basadas en datos limitados que tenemos disponibles ahora tal vez serán vistos por la historia como prospectores decididos que invirtieron en la reducción del sufrimiento.

Richard S.E. Keefe

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

1. Green MF, Horan WP, Lee J. *World Psychiatry* 2019;18:146-61.
2. NIH Research Portfolio Online Reporting Tools. NIH categorical spending. <https://report.nih.gov>.
3. McClung T. PhRMA member companies R&D investments hit record high in 2017 – \$71.4 billion. <https://catalyst.phrma.org>.
4. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov>.
5. Thomas DW, Burns J, Audette J et al. Clinical development success rates 2006-2015. Washington: Biotechnology Innovation Organization, 2016.
6. Green MF, Harris JG, Nuechterlein KH. *Am J Psychiatry* 2014;171:1151-4.
7. Keefe RSE, Davis VG, Harvey PD et al. *JAMA Psychiatry* 2017;74:807-14.
8. Kahn RS, Keefe RSE. *JAMA Psychiatry* 2013;70:1107-12.
9. Keefe RSE. *JAMA Psychiatry* 2014;71:987-8.

DOI:10.1002/wps.20648

(Keefe RSE. *Why are there no approved treatments for cognitive impairment in schizophrenia? World Psychiatry* 2019;18:167-168)

Métodos innovadores para mejorar cognición, motivación y bienestar en esquizofrenia

Los trastornos neuropsiquiátricos implican alteración de cognición, motivación y su interacción¹. Las manifestaciones cognitivas consisten en sesgos atencionales, aprendizaje anómalo, procesamiento de recompensas disfuncional y una falta de control cognitivo descendente por la corteza prefrontal. Estas manifestaciones cognitivas

son “frías” o no emocionales y “calientes” o sociales y emocionales². Desde una perspectiva neurobiológica, estas se relacionan con dos circuitos parcialmente segregados: el circuito “frío” que incluye la corteza prefrontal lateral dorsal y el circuito afectivo “caliente” que incluye la corteza orbitofrontal y el cuerpo estriado ventral, con fuertes

conexiones con el “cerebro emocional” que incluye la amígdala².

Existen tres problemas principales en esquizofrenia: síntomas positivos, síntomas cognitivos y déficits motivacionales, que incluyen síntomas negativos. Green et al³ plantearon un argumento convincente de que las alteraciones cognitivas de los domi-

nios social y no social son manifestaciones centrales de la enfermedad. Aunque la medicación antipsicótica trata alucinaciones y delirios en grado aceptable, tiene escasa repercusión en los desenlaces funcionales. Una de las más grandes dificultades de este siglo es cómo tratar en una etapa temprana y eficaz las disfunciones cognitivas y motivacionales en pacientes con esquizofrenia para prevenir su persistencia y garantizar el mejor desenlace posible.

Nuestro grupo se ha centrado en alteraciones episódicas de la memoria en trastornos neuropsiquiátricos. La alteración de la memoria episódica ocurre en una fase temprana y está muy relacionada con la funcionalidad en pacientes con alteración cognitiva leve amnésica, enfermedad de Alzheimer y esquizofrenia. La memoria episódica también es una correlación funcional que se altera en pacientes con un primer episodio de psicosis y se deteriora más a medida que la enfermedad se vuelve más crónica.

Se ha demostrado que esta forma de nuevo aprendizaje y memoria utiliza un circuito neural que incluye el hipocampo. Los cambios en subcampos hipocámpicos, que incluyen pérdida de volumen en las capas del cuerpo estriado hipocámpico y la circunvolución dentada, se han implicado en la disfunción de la memoria en la esquizofrenia de primer episodio y crónica⁴.

Aunque la US Food and Drug Administration (FDA) reconoce la disfunción cognitiva como una diana de tratamiento, en la actualidad no se dispone de medicamentos autorizados. Por consiguiente, proponemos que se han de desarrollar e implementar más métodos farmacológicos y no farmacológicos innovadores para abordar la disfunción cognitiva y también la motivacional en el tratamiento sintomático de la esquizofrenia y otros trastornos neuropsiquiátricos, en vez de centrarse en la categoría diagnóstica.

El interés en las propiedades intensificadoras de las funciones cognitivas que tiene modafinilo ha sido objeto de considerable investigación experimental en medicina en las últimas dos décadas. El modafinilo es un compuesto farmacológico que promueve la alerta y que ha mejorado el desempeño cognitivo y la motivación relacionada con tareas en voluntarios sanos. También se ha observado que modafinilo tiene efectos positivos en poblaciones clínicas, como adultos con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD). No está claro el mecanismo preciso de los efectos intensificadores de las funciones cognitivas, pero

se considera que este compuesto activa los sistemas dopaminérgico, glutamatérgico, noradrenérgico y serotoninérgico en varias regiones del cerebro, incluida la corteza prefrontal, hipocampo, hipotálamo y ganglios basales.

Se ha demostrado que modafinilo mejora la memoria episódica en pacientes con esquizofrenia⁵. Asimismo, se ha informado que este compuesto mejora selectivamente la memoria de trabajo espacial y el procesamiento emocional (por ejemplo, reconocimiento de afecto, que podría ayudar al funcionamiento social y laboral) en esquizofrenia de primer episodio, así como una gama de dominios cognitivos, que incluyen cambio en la serie atencional, memoria visual y planeación espacial, en esquizofrenia crónica⁶. Es importante señalar que no ha habido problemas de toxicidad que exacerben síntomas psicóticos, y no se dispone de datos de potencial de abuso cuando se administra modafinilo en dosis de 200 mg/día. La intensificación simultánea de la motivación y la cognición puede tener amplios efectos corriente abajo en el funcionamiento, calidad de vida y bienestar del paciente⁶. También es posible que mejorar la memoria o el funcionamiento en forma más general a través de la intensificación cognitiva pudiera ayudar a proteger contra las recaídas psicóticas.

Además de los nuevos fármacos que intensifican la cognición, las intervenciones no farmacológicas también tienen el potencial de abordar los síntomas como opciones no invasivas de bajo riesgo para pacientes con esquizofrenia. Las estrategias de corrección cognitiva generan magnitudes de efecto moderadas sobre la cognición y el funcionamiento psicosocial y una magnitud de efecto más pequeña sobre la gravedad de los síntomas psiquiátricos en esquizofrenia⁷. Se ha demostrado que el aleccionamiento cognitivo, en particular, aumenta la densidad del receptor de dopamina D₁ en el cerebro y produce cambios funcionales en la red frontoparietal⁸. Sin embargo, el apego al aleccionamiento cognitivo puede ser problemático y dar lugar a considerables tasas de deserción y por tanto, requiere un enfoque motivacional. Para superar este reto, un estudio en nuestro laboratorio recientemente combinó el aleccionamiento cognitivo con tecnología de juego, demostrando que jugar ocho horas del nuevo juego de memoria Wizard (www.peak.net) en una iPad mejoraba la memoria episódica y el funcionamiento global en pacientes con esquizofrenia¹. Lo que es importante, se mantuvieron altos grados de disfrute y

motivación relacionados con la tarea durante todas las horas del juego. Nuestro juego también se ajustó en dificultad en tiempo real, de una manera parecida a la medicina personalizada, para promover un sentido de logro y a la vez mantener altos grados de motivación y mejorar el desempeño en el curso del tiempo. Por consiguiente, maximizamos los efectos de aleccionamiento cognitivo al aumentar directamente la participación activa en la intervención.

Las ventajas de incorporar un programa de aleccionamiento cognitivo en un juego radican en que ayuda a desestigmatizar el tratamiento, ya que todo mundo juega juegos, es cómoda, pues no es necesario trasladarse al hospital o a una clínica y no requiere equipo especializado; y no se asocia a efectos secundarios; y es muy recomendable. La utilización de tecnología nueva interesante en la salud mental, en particular plataformas de juego, podría llegar a más pacientes de manera económica, incluidos los adolescentes con riesgo ultraelevado de esquizofrenia. El aleccionamiento cognitivo ludificado también podría generar ventajas para el estado de ánimo y la autoestima ya que las mejoras en la función de la memoria después del juego podrían atribuirse al *self* más que a un fármaco.

A fin de identificar los cambios en cognición, emoción y motivación, son necesarias medidas objetivas y fiables para evaluar dominios afectivos. EMOTICOM (www.cambridgecognition.com) es una batería de pruebas neuropsicológicas nuevas de procesamiento de la emoción, motivación, impulsividad y cognición social. Evidencia reciente ha demostrado que esta batería probablemente es muy relevante para procesos cognitivos “calientes” en esquizofrenia paranoide, ya que un aspecto clave que interviene en la formación y mantenimiento de un delirio de persecución es la percepción hostil de otros, lo que incluye sus creencias e intenciones⁹. EMOTICOM también se pudiera utilizar en el desarrollo de tratamientos e investigación de eficacia, como la evaluación del neuropéptido oxitocina, que ha demostrado algunos efectos en la cognición social en esquizofrenia.

Intervenciones como oxitocina o modafinilo utilizados en combinación con aleccionamiento cognitivo ludificado, pueden tener una acción sinérgica para aumentar la plasticidad y el aprendizaje, promoviendo la mejora en la cognición “caliente” y “fría” así como en el funcionamiento social. Las terapias de aumento serían muy útiles para rehabilitar a pacientes que tienen alteracio-

nes cognitivas que persisten después de la remisión de los síntomas más agudos.

Para que las personas jóvenes con esquizofrenia tengan las mejores oportunidades de realizar su potencial y tener funcionalidad y bienestar satisfactorios, tendremos que utilizar iniciativas que modifiquen paradigmas y que confieran prioridad a la detección precoz y la intervención eficaz temprana. Con un desplazamiento a las clínicas de psicosis de primer episodio y estudios de investigación centrados en niños y adolescentes con riesgo ultraelevado de esquizofrenia, las intervenciones dirigidas a la cognición y la motivación se pueden implementar en una etapa mucho más temprana en el curso de la enfermedad,

antes que el “rescate” de la cognición sea la única opción. Una cognición satisfactoria y bienestar positivos están muy vinculados y son necesarios ambos para una sociedad floreciente.

Barbara J. Sahakian, George Savulich

Department of Psychiatry, School of Clinical Medicine, University of Cambridge, Cambridge, UK

Los autores agradecen a National Institute for Health Research (NIHR) Cambridge Biomedical Research Centre (Mental Health Theme) por su financiación.

1. Sahakian BJ, Bruhl AB, Cook J et al. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2015;370:20140214.
2. Roiser JP, Elliott R, Sahakian BJ. *Neuropsychopharmacology* 2012;37:117-36.

3. Green MF, Horan WP, Lee J. *World Psychiatry* 2019;18:146-61.
4. Wannan CMJ, Cropley VL, Chakravarty MM et al. *Psychol Med* (in press).
5. Lees J, Michalopoulou M, Lewis SW et al. *Psychol Med* 2017;47:2358-68.
6. Scoriels L, Jones PB, Sahakian BJ. *Neuropharmacology* 2013;64:168-84.
7. Wykes T, Huddy V, Cellard C et al. *Am J Psychiatry* 2011;168:472-85.
8. Klingberg T. *Trends Cogn Sci* 2010;14:317-24.
9. Savulich G, Jeanes H, Rossides N et al. *Front Psychiatry* 2018;9:615.

DOI:10.1002/wps.20649

(Sahakian BJ, Savulich G. Innovative methods for improving cognition, motivation and wellbeing in schizophrenia. World Psychiatry 2019;18:168-170)

La necesidad de desarrollar intervenciones personalizadas para mejorar la cognición en esquizofrenia

Green et al¹ proporcionan un análisis de la evidencia disponible sobre el déficit neurocognitivo y cognitivo social en esquizofrenia. Estas disfunciones abarcan el curso de la enfermedad, comenzando desde el pródromo, y se mantienen estables en el curso del tiempo. Alteraciones en neurocognición afectan aprendizaje y memoria, vigilancia/atención, velocidad de procesamiento, razonamiento y resolución de problemas así como memoria de trabajo. Las disfunciones de la cognición social afectan procesos psicológicos implicados en percepción, codificación, almacenamiento, recuperación y regulación de la información acerca de otras personas y de nosotros mismos. Las alteraciones neurobiológicas subyacentes tienen su origen en redes del cerebro que afectan el hipocampo lo mismo que la corteza temporal, parietal y prefrontal. Aquí describimos el papel central del hipocampo en procesos cognitivos y el impacto de tratamientos no farmacológicos en la estructura del cerebro en pacientes con esquizofrenia.

El hipocampo se ha implicado en la memoria episódica y el trabajo. En pacientes con esquizofrenia, recientemente se detectaron asociaciones entre volúmenes de subregiones del hipocampo y el desempeño cognitivo en la memoria visual y verbal así como en los dominios de la memoria de trabajo². Entre las subregiones hipocámpicas alteradas de manera más intensa en la esquizofrenia están el *cornu ammonis 4* (CA4)/circunvolución dentada

(DG) y CA2/3. En cerebros post-mortem de pacientes con esquizofrenia, además de la reducción de volúmenes de estas subregiones, detectamos un número reducido de oligodendrocitos (las células gliales formadoras de mielina) en el CA4 izquierdo y una reducción en el número de neuronas en la DG³. El número reducido de oligodendrocitos en la CA4 izquierda se relacionó con disfunciones cognitivas en estos pacientes.

Estos cambios podrían en parte ser una consecuencia de mecanismos neuroregenerativos alterados en el cerebro⁴. Esta hipótesis está respaldada por hallazgos de reducción en las proteínas sinápticas y pérdida de la regulación de elementos sinápticos estructurales en los lóbulos temporales en la esquizofrenia. Las líneas convergentes de evidencia indican que la disfunción en la memoria episódica en la esquizofrenia bien pudiera ser causada por una alteración de la plasticidad sináptica y neuronal y desconectividad⁴.

Comprender la neurobiología subyacente de la disfunción cognitiva es decisivo para permitir a los investigadores desarrollar estrategias de tratamiento innovadoras basadas en la fisiopatología. Sin embargo, hasta ahora, las iniciativas para desarrollar nuevos tratamientos farmacológicos han sido desalentadoras. Entre las intervenciones adicionales no farmacológicas promisorias para las alteraciones cognitivas, Green et al¹ proponen el ejercicio aeróbico. Se ha señalado que esta medida promueve la neuroplasticidad a nivel sináptico y mejora la

neurogénesis, por lo menos en modelos animales. Además, también pueden intervenir mecanismos epigenéticos.

Green et al¹ mencionan un metanálisis reciente de estudios controlados en que se investigan desenlaces cognitivos de intervenciones de ejercicio aeróbico en esquizofrenia. Análisis de metarregresión indicaron que mayores cantidades de ejercicio se asociaban a mayores mejoras en la cognición global. Entre los dominios cognitivos, el ejercicio aeróbico mejoró la memoria de trabajo, la cognición social y la atención/vigilancia⁵. Los efectos sobre la memoria verbal no se encontraron entre los resultados significativos, pero este subdominio solo se midió en seis estudios, lo cual indica la fortaleza de los hallazgos en este metanálisis.

Para lograr beneficios funcionales significativos en la vida real, Green et al recomiendan combinar la rehabilitación cognitiva con el ejercicio aeróbico. De hecho, en un estudio de ejercicio aeróbico de tres meses, en el cual el ejercicio en bicicleta ergométrica aumentado con la corrección cognitiva se comparó con el fútbol de mesa más la corrección cognitiva, encontramos mejora en el funcionamiento cotidiano de pacientes con esquizofrenia que se midió con la escala de Evaluación Global de Funcionamiento (GAF), y en el ajuste social medido con la Escala de Ajuste Social (SAS-II). La capacidad para trabajar se asoció a mejoras en la memoria verbal y la velocidad de procesamiento⁶.

Puntuaciones de la memoria verbal a corto y a largo plazo y el desempeño en la flexibilidad cognitiva aumentaron en pacientes con esquizofrenia y controles sanos que recibieron aleccionamiento en resistencia aumentado con corrección cognitiva a tres meses frente a seis semanas, pero esto no se observó en los que recibieron como intervención fútbol de mesa aumentado con corrección cognitiva⁶. Este hallazgo respalda la necesidad de llevar a cabo programas de aleccionamiento a largo plazo para mejorar las disfunciones cognitivas en este grupo de pacientes con afección grave. Previamente detectamos un aumento en el volumen hipocámpico después de un aleccionamiento de resistencia de tres meses, pero no pudimos reproducir este hallazgo en nuestro segundo estudio.

Con base en la hipótesis de que la carga de riesgo genético individual para esquizofrenia, que contribuye a procesos neuroplásticos en el cerebro, desempeña un rol en la respuesta al ejercicio aeróbico, calculamos la puntuación de riesgo poligénico en la esquizofrenia en nuestra muestra. Los cambios de volumen en CA4 izquierda/DG frente al inicio tuvieron influencia significativa de la

puntuación de riesgo poligénico en pacientes con esquizofrenia que realizaron ejercicio aeróbico. Una carga de riesgo genético más grande se asoció a un incremento de volumen menos acentuado o incluso una disminución del volumen durante el curso de intervención de ejercicio⁷.

Los resultados de análisis de enriquecimiento explorador reforzaron la noción de que los factores de riesgo genético modulan los procesos biológicos que están muy relacionados con la actividad del canal iónico sináptico, señalización de calcio, señalización de glutamato y regulación de morfogénesis de la célula⁷. Es interesante que la región CA4/DG de nuevo fue la más afectada, lo que se corresponde con nuestros hallazgos post-mortem en esquizofrenia³. Postulamos que un alto riesgo poligénico puede influir negativamente en los procesos neuroplásticos durante el ejercicio aeróbico en esquizofrenia, lo cual indica una interacción genoambiental.

Además de la necesidad de reproducir estos hallazgos en muestras independientes, se necesitan estudios futuros para identificar a los pacientes que se benefician de la intervención de ejercicio aeróbico y evaluar los efectos de factores genéticos y

ambientales individuales sobre mejoras en las capacidades cognitivas inducidas por tratamiento. Esto contribuiría al desarrollo de una estrategia personalizada para mejorar la cognición en la esquizofrenia.

Peter Falkai¹, Andrea Schmitt²

¹Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Hospital, LMU Munich, Munich, Germany; ²Laboratory of Neuroscience (LIM27), Institute of Psychiatry, University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil

1. Green MF, Horan WP, Lee J. *World Psychiatry* 2019;18:146-61.
2. Vargas T, Dean DJ, Osborne KJ et al. *Schizophr Bull* 2018;44:1091-9.
3. Falkai P, Malchow B, Wetzstein K et al. *Schizophr Bull* 2016;42(Suppl. 1):S4-12.
4. Falkai P, Rossner MJ, Schulze TG et al. *Mol Psychiatry* 2015;20:671-6.
5. Firth J, Stubbs B, Rosenbaum S et al. *Schizophr Bull* 2017;43:546-56.
6. Malchow B, Keller K, Hasan A et al. *Schizophr Bull* 2015;41:847-58.
7. Papiol S, Popovic D, Keeser D et al. *Transl Psychiatry* 2017;7:e1159.

DOI:10.1002/wps.20650

(Falkai P, Schmitt A. The need to develop personalized interventions to improve cognition in schizophrenia. World Psychiatry 2019;18:170-171)

Alteración cognitiva como un criterio diagnóstico y objetivo de tratamiento en esquizofrenia

Green et al¹ mencionan el debate persistente en torno a si la alteración cognitiva debería ser parte de los criterios diagnósticos para esquizofrenia. En el trabajo preparatorio para el DSM-5, esta alteración se propuso inicialmente para inclusión, pero la decisión final fue que se necesita estudio adicional para poder incluirla. Me gustaría ahondar en este tema y en las implicaciones de la inclusión de la alteración cognitiva como un criterio diagnóstico para el tratamiento de la esquizofrenia.

Pese al hecho de que la alteración cognitiva es tan frecuente como delirios, alucinaciones o trastorno del pensamiento, está presente incluso antes que aparezca la psicosis, y es persistente más que intermitente, diversas razones pudieron haber contribuido a la decisión para no incluirla en el criterio A para el diagnóstico de la esquizofrenia.

El principal motivo es que, contrario a los síntomas/signos incluidos en ese criterio, que pueden ser obtenidos u observados durante una entrevista diagnóstica, la eva-

luación cognitiva exige la administración de una batería de pruebas psicométricas. Esto es dilatado y requiere capacitación y habilidades específicas que son comunes en contextos de investigación pero difíciles de aplicar en la práctica clínica cotidiana. Además, puesto que la alteración cognitiva en la esquizofrenia es generalizada más que una prueba específica, es difícil establecer cuál patrón de disfunción y qué grado de gravedad deberían estar presentes para que se cumpla el criterio. Por último, una alteración cognitiva de la magnitud típicamente manifestada en la esquizofrenia es demasiado frecuente en otros trastornos mentales lo mismo que en la población general para constituir un criterio diagnóstico útil por sí mismo.

Pese a estas reservas, es posible que en la siguiente edición de la ICD, y tal vez también en el DSM, la alteración cognitiva se convierta en un criterio más que en una manifestación asociada en la categoría diagnóstica de esquizofrenia. De hecho, como lo puntualizan Green et al, conocer algo

sobre el nivel de cognición en un paciente ayudaría a profesionales clínicos y familias a prever el grado de problemas y éxito en funcionamiento laboral, académico y social o en la rehabilitación.

Puesto que la alteración cognitiva está presente en varios trastornos mentales², ciertamente aparece como una dimensión central en sistemas como los Criterios de Dominios de Investigación (RDoC). Es posible que la disfunción cognitiva represente la manifestación distal de diversos trastornos del cerebro, desde traumatismo craneoencefálico hasta enfermedades degenerativas del cerebro a esquizofrenia. Puede entonces ser similar a dolor, náuseas y disnea, que representan la manifestación distal de muchos trastornos somáticos. Esto plantea la interrogante de si la alteración cognitiva puede ser un objetivo del tratamiento.

En las últimas cuatro décadas, muchos investigadores y compañías farmacéuticas han llevado a cabo estudios en pacientes con un diagnóstico de esquizofrenia uti-

lizando constructos de funcionamiento cognitivo como la principal variable³. Al inicio, se consideraba que los antipsicóticos de segunda generación podrían mitigar la alteración cognitiva pero, cuando resultó claro que no era el caso, se dirigieron las medidas a casi todo el neurotransmisor conocido. Las ciencias básicas y algunos datos clínicos puntualizan que los receptores dopaminérgicos, nicotínicos y de NMDA^{4,7} podían ser un objetivo para fármacos pro-cognitivos.

El diseño básico de los estudios que evalúan compuestos pro-cognitivos implicó el reclutamiento de pacientes con esquizofrenia sintomáticamente estable y la administración de fármaco experimental pro-cognitivo o placebo añadido a un fármaco antipsicótico durante varias semanas a algunos meses. El diseño añadido se utilizó debido a la creencia de que la psicosis es la anomalía principal en la esquizofrenia o por inquietudes de que, ante la falta de tratamiento de mantenimiento con antipsicóticos, los pacientes se desestabilizarían, lo cual, a su vez, agravaría el desempeño cognitivo. Algunos proyectos produjeron resultados positivos en las fases de prueba de concepto pero resultados negativos en estudios confirmadores.

Se ha descrito una gama de limitaciones metodológicas para tratar de evitar el fracaso de tales estudios. La selección de

criterios de valoración específicos, duración del estudio, comorbilidad, cooperación deficiente del paciente con los procedimientos de prueba, los efectos placebo considerables, imbricación de síntomas negativos, fueron solo algunas de estas limitaciones. Se podría postular también que, en el diseño añadido, los antipsicóticos que bloquean la dopamina alteran el desempeño en pruebas cognitivas⁸, de manera que no se pueden obtener mejoras cognitivas.

Además, si en muchos individuos la alteración cognitiva es, de hecho, independiente de la psicosis, esto puede tener importantes ramificaciones para el diseño de estudios. La implicación más importante es que los estudios de preferencia no deberían incluir fármacos bloqueadores de dopamina. Además, si realmente la psicosis solo se superpone en forma coincidental con la alteración cognitiva, entonces la intervención farmacológica debería ser eficaz en pacientes sin esquizofrenia y en individuos sin enfermedades mentales con bajo desempeño cognitivo. Por consiguiente, primero se deberían intentar nuevos agentes farmacológicos en esos individuos, para evitar los efectos de confusión de otros síntomas esquizofrénicos o de fármacos antipsicóticos.

En suma, hasta que surja una mejor comprensión, aunque las ediciones futuras de los principales sistemas diagnósticos probablemente incluyan la alteración cogni-

tiva como un criterio para el diagnóstico de esquizofrenia, no se ha de ignorar la posibilidad de que el síndrome de esquizofrenia represente la manifestación coincidental de varias anomalías mentales distintivas, con las implicaciones relevantes para sistemas diagnósticos así como para tratamientos farmacológicos y no farmacológicos.

Michael Davidson

University of Nicosia Medical School, Nicosia, Cyprus

1. Green MF, Horan VP, Lee J. *World Psychiatry* 2019;18:146-61.
2. Weiser MF, Reichenberg A, Rabinowitz J et al. *Acta Psychiatr Scand* 2004;110:471-5.
3. Gilleen J. In: Keefe RA, Reichenberg A, Cummings J (eds). *Cognitive enhancement in CNS disorders and beyond*. Oxford: Oxford University Press, 2018:177-212.
4. Davidson M, Galderisi S, Weiser M et al. *Am J Psychiatry* 2009;166:675-82.
5. Jones C. *J Clin Psychopharmacol* 2018;38:247-9.
6. Javitt DC, Zukin SR, Heresco-Levy U et al. *Schizophr Bull* 2012;38:958-66.
7. Weiser M, Heresco U, Davidson M et al. *J Clin Psychiatry* 2012;73:728-34.
8. Maia TV, Frank MJ. *Biol Psychiatry* 2017;81:52-66.

DOI:10.1002/wps.20651

(Davidson M. Cognitive impairment as a diagnostic criterion and treatment target in schizophrenia. World Psychiatry 2019;18:171-172)

Análisis de los efectos independientes y conjuntos de la susceptibilidad genética molecular y exposiciones ambientales en esquizofrenia: resultados del estudio EUGEI

Sinan Guloksuz^{1,2}, Lotta-Katrin Pries¹, Philippe Delespaul¹, Gunter Kenis¹, Jurjen J. Luyckx³⁻⁵, Bochao D. Lin⁴, Alexander L. Richards⁶, Berna Akdede⁷, Tolga Binbay⁷, Vesile Altınayazar⁸, Berna Yalınçetin⁹, GÜvem Gümüő Akay¹⁰, Burçin Cihan¹¹, Haldun Soygür¹², Halis Ulaş¹³, Eylem Şahin Cankurtaran¹⁴, Semra Ulusoy Kaymak¹⁵, Marina M. Mihaljevic^{16,17}, Sanja Andric Petrovic¹⁷, Tijana Mirjanic¹⁸, Miguel Bernardo^{19,21}, Bibiana Cabrera^{19,21}, Julio Bobes^{21,24}, Pilar A. Saiz^{21,24}, María Paz García-Portilla^{21,24}, Julio Sanjuan^{21,25}, Eduardo J. Aguilar^{21,25}, José Luis Santos^{21,26}, Estela Jiménez-López^{21,27}, Manuel Arrojo²⁸, Angel Carracedo²⁹, Gonzalo López^{21,30}, Javier González-Penas^{21,30}, Mara Parellada^{21,30}, Nadja P. Maric^{16,17}, Cem Atbaşođlu³¹, Alp Uçok³², Köksal Alptekin⁷, Meram Can Saka³¹, investigadores de Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP)*, Celso Arango^{21,30}, Michael O'Donovan⁶, Bart P.F. Rutten¹, Jim van Os^{1,3,33}

¹Department of Psychiatry and Neuropsychology, School for Mental Health and Neuroscience, Maastricht University Medical Center, Maastricht, The Netherlands; ²Department of Psychiatry, Yale School of Medicine, New Haven, CT, USA; ³Department of Psychiatry, UMC Utrecht Brain Center, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands; ⁴Department of Translational Neuroscience, UMC Utrecht Brain Center, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands; ⁵GGNet Mental Health, Apeldoorn, The Netherlands; ⁶MRC Centre for Neuropsychiatric Genetics and Genomics, Division of Psychological Medicine and Clinical Neurosciences, School of Medicine, Cardiff University, Cardiff, UK; ⁷Department of Psychiatry, Dokuz Eylül University School of Medicine, Izmir, Turkey; ⁸Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Adnan Menderes University, Aydin, Turkey; ⁹Department of Neuroscience, Health Sciences Institute, Dokuz Eylül University, Izmir, Turkey; ¹⁰Ankara University Brain Research Center, Ankara, Turkey; ¹¹Department of Psychology, Middle East Technical University, Ankara, Turkey; ¹²Turkish Federation of Schizophrenia Associations, Ankara, Turkey; ¹³Department of Psychiatry, School of Medicine, Dokuz Eylül University (cesado por decreto 701 el 8 de julio de 2018 debido a que se firmó "Petición de Paz"); ¹⁴Güven Çayyolu Healthcare Campus, Ankara, Turkey; ¹⁵Atatürk Research and Training Hospital Psychiatry Clinic, Ankara, Turkey; ¹⁶Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia; ¹⁷Clinic for Psychiatry CCS, Belgrade, Serbia; ¹⁸Special Hospital for Psychiatric Disorders Kovin, Kovin, Serbia; ¹⁹Barcelona Clinic Schizophrenia Unit, Neuroscience Institute, Hospital Clinic of Barcelona, University of Barcelona, Barcelona, Spain; ²⁰Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi I Sunyer, Barcelona, Spain; ²¹Biomedical Research Networking Centre in Mental Health (CIBERSAM), Spain; ²²Department of Psychiatry, School of Medicine, University of Oviedo, Oviedo, Spain; ²³Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias, Oviedo, Spain; ²⁴Mental Health Services of Principado de Asturias, Oviedo, Spain; ²⁵Department of Psychiatry, Hospital Clínico Universitario de Valencia, School of Medicine, Universidad de Valencia, Valencia, España; ²⁶Department of Psychiatry, Hospital Virgen de la Luz, Cuenca, Spain; ²⁷Health and Social Research Center, Universidad de Castilla-La Mancha, Cuenca, Spain; ²⁸Department of Psychiatry, Instituto de Investigación Sanitaria, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain; ²⁹Fundación Pública Gallega de Medicina Xenómica, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España; ³⁰Department of Child and Adolescent Psychiatry, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense, Madrid, España; ³¹Department of Psychiatry, School of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey; ³²Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey; ³³Department of Psychosis Studies, King's College London, Institute of Psychiatry, London, UK

*Los investigadores de Riesgo Genético y Desenlace de la Psicosis (GROUP) en EUGEI se enumeran en el Apéndice

La esquizofrenia es un fenotipo complejo hereditario que conlleva un riesgo de fondo e implica múltiples variantes genéticas comunes de efecto pequeño y una multitud de exposiciones a factores ambientales. Los primeros estudios en gemelos y familias en que se utilizaron medidas de susceptibilidad genética sustitutivas indican interacción de genes y medio ambiente en la etiología de los trastornos del espectro de la esquizofrenia, pero la evidencia molecular es escasa. Aquí, al analizar las asociaciones principales y conjuntas de la puntuación de riesgo poligénico para la esquizofrenia (PRS-SCZ) y las exposiciones a factores ambientales en 1.699 pacientes con diagnóstico de trastornos del espectro de la esquizofrenia y 1.542 controles no emparentados con un antecedente de un diagnóstico de estos trastornos en el curso de la vida, proporcionamos evidencia adicional sobre la interacción genoambiental en la esquizofrenia. Se encontró evidencia de interacción aditiva de la expresión del riesgo genético molecular para la esquizofrenia (modo binario de la PRS-SCZ superior al 75% de la distribución de control) con el antecedente de uso regular de cannabis en el curso de la vida y exposición a adversidades en las primeras etapas de la vida (abuso sexual, abuso emocional, negligencia emocional y acoso), pero sin la presentación de alteraciones auditivas, estación del nacimiento (nacimiento en invierno) y exposición a abuso físico o negligencia física en la infancia. Los análisis de sensibilidad que reemplazan a la PRS-SCZ a priori en el 75% con umbrales alternativos (50% y 25%) confirmaron la interacción aditiva. Nuestros resultados indican que la etiopatogenia de la esquizofrenia indica fundamentos genéticos que vuelven a los individuos más sensibles a los efectos de las exposiciones a algunos factores ambientales.

Palabras clave: Esquizofrenia, psicosis, genética, ambiente, interacción genoambiental, riesgo poligénico, trauma en la infancia, cannabis, acoso

(Guloksuz S, Pries L-K, Delespaul P et al. Examining the independent and joint effects of molecular genetic liability and environmental exposures in schizophrenia: results from the EUGEI study. *World Psychiatry* 2019;18:173–182)

La esquizofrenia es un fenotipo complejo caracterizado por distorsión de la realidad, alteración cognitiva y síntomas negativos. Aunque la prevalencia de los trastornos del espectro de la esquizofrenia es relativamente baja –aproximadamente 0,47% para la esquizofrenia (la fracción de desenlace insatisfactorio) y 3,0% para

otros diagnósticos clínicos de trastornos psicóticos¹– contribuye a una tremenda carga personal, económica y social, con 218 años de vida ajustados a discapacidad (DALY) por 100.000², que convierten a la esquizofrenia en la causa principal de DALY del grupo de edad de 15-44 años. Estas cifras indican que existe una necesidad

urgente de avances en prevención, diagnóstico y tratamiento de la esquizofrenia y trastornos afines, lo cual puede lograrse mediante una mejor comprensión de la etiopatología.

Décadas de investigación que han generado altas estimaciones de heredabilidad documentan el papel que desempeñan los antecedentes genéticos en la etiopatología de estos trastornos^{3,4}. De acuerdo con hallazgos de los primeros estudios basados en familias, resultados recientes de los registros daneses a nivel nacional confirman que las estimaciones de heredabilidad actúan desde un 73% para los trastornos del espectro de la esquizofrenia hasta un 79% para el diagnóstico estricto de la esquizofrenia⁵.

Con base en estos hallazgos provenientes del campo de la epidemiología genética cuantitativa, ha surgido la genética molecular como al parecer el área más difundida de investigación dirigida a los trastornos del espectro de la esquizofrenia. El acceso fácil y de bajo costo a técnicas de gran rendimiento ha incrementado la resolución genética. Se fundó el Consorcio de Genómica Psiquiátrica⁶ para alcanzar la potencia necesaria que permita detectar magnitudes de efecto pequeñas en un análisis de asociación de todo el genoma (GWA). El Grupo de Trabajo en Esquizofrenia del consorcio identificó 108 loci significativos en todo el genoma⁷, y el número de variantes genéticas nuevas sigue creciendo en función del tamaño de la muestra⁸. Los hallazgos en GWA, en congruencia con la teoría poligénica de medio siglo de antigüedad sobre la esquizofrenia⁹, establecieron que una gran proporción del riesgo genético es explicable por las múltiples variantes genéticas comunes con magnitudes de efecto muy pequeñas.

Sin embargo, la proporción de la susceptibilidad genética explicada por polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) detectada en análisis de GWA actuales representa solo una fracción del efecto que fue sugerido por estimaciones de heredabilidad de estudios en gemelos. En otras palabras, existe una gran “brecha de heredabilidad” entre estudios genéticos gemelares y moleculares¹⁰. La explicación más probable de esta brecha es que parte del efecto genético documentado mediante estudios gemelares depende de factores ambientales que comparten individuos que crecen en la misma familia¹⁰. La etiología del trastorno del espectro de la psicosis probablemente implica fundamentos genéticos cuyo efecto conferir a los individuos más sensibilidad a los efectos de exposiciones a factores ambientales o al impulsarlos a mayores tasas de exposición¹¹.

En paralelo con la base de conocimiento creciente en genética, la investigación ambiental sobre la esquizofrenia ha producido hallazgos congruentes en el curso de los años. Estudios observacionales han identificado diversas exposiciones asociadas a riesgos de trastorno del espectro de la psicosis en diferentes niveles de evidencia, con estimaciones variables de la magnitud del efecto. Estos factores de riesgo ambientales comprenden uso de cannabis, adversidades en la infancia (por ejemplo, abuso sexual, descuido emocional), acoso por compañeros, entorno urbano, indicadores de exclusión social (por ejemplo, minorías étnicas, inmigración y alteración de la audición), estación de nacimiento y complicaciones obstétricas y del embarazo^{12,13}.

Aunque hallazgos de investigaciones empíricas basadas en sustitutos de riesgo genético (es decir, antecedente familiar de esquizofrenia) respaldan una fuerte influencia del entorno en moderar la vulnerabilidad genética¹¹, la operacionalización y traducción de estos hallazgos mediante el empleo de enfoques moleculares de genes potenciales han sido tareas difíciles¹⁴.

La utilización de puntuación de riesgo poligénico (PRS) como una métrica única de riesgo genético molecular ha aumentado bas-

tante la potencia para detectar asociaciones con genotipos así como interacciones genoambientales. En la actualidad, se puede estimar la PRS para esquizofrenia (PRS-SCZ) de un individuo sumando los cocientes de probabilidades logarítmicas de SNP individuales multiplicados por el número de alelos de riesgo presentes en los loci correspondientes¹⁵. Se ha demostrado que PRS-SCZ explica hasta un 7% de la variación en la escala de susceptibilidad a la esquizofrenia, al menos cuando se utiliza el último comunicado del Consorcio de Genómica Psiquiátrica en pacientes con formas más crónicas⁷.

Recientemente describimos las dificultades de evaluar el papel que desempeñan las exposiciones a valores ambientales en psiquiatría y la necesidad de utilizar estrategias sistemáticas de amplia exposición para distinguir señales fuertes genuinas de la notificación selectiva¹⁶. Guiados por esto, nuestro propósito fue analizar las asociaciones principales y conjuntas de exposiciones a factores ambientales y PRS-SCZ en una muestra transversal que se recolectó específicamente para evaluar interacciones genoambientales en esquizofrenia.

MÉTODOS

Población del estudio

En este estudio de interacción genoambiental con casos de control se utilizó el paquete de trabajo 6 (WP6) de la Red Europea de Redes Nacionales para el estudio de Interacciones Gene-Ambiente en Esquizofrenia (EUGEI)¹⁷ y el estudio GROUP (Riesgo Genético y Desenlace de la Psicosis dentro de EUGEI)¹⁸. Se recabaron datos entre 2010 y 2015 en Países Bajos, Turquía, España y Serbia.

A los pacientes se les estableció el diagnóstico de trastornos del espectro de la esquizofrenia de acuerdo con los criterios de DSM-IV-TR (duración promedio de la enfermedad desde la edad al primer contacto con los servicios de salud mental = 9,9 años). El diagnóstico fue confirmado más tarde mediante la Lista de Cotejo de Criterios Operacionales para Enfermedades Psicóticas y Afectivas¹⁹ en el WP6 de EUGEI, y los Esquemas para Evaluación Clínica en Neuropsiquiatría²⁰ o la Evaluación Exhaustiva de Síntomas y Antecedentes²¹ en GROUP. Controles no emparentados sin trastorno psicótico en el curso de la vida fueron reclutados de la misma población que los casos. Los criterios de exclusión para todos los participantes fueron un diagnóstico de trastorno psicótico debido a otro trastorno médico, un antecedente de lesión craneal con pérdida de conocimiento y un cociente de inteligencia de <70.

Se incluyó un total de 1.866 pacientes y 1583 participantes sanos con datos de genotipo disponibles. Dado que no se ha establecido la potencia predictiva de PRS-SCZ en personas de origen étnico no caucásico²², los presentes análisis se restringieron a participantes de origen étnico caucásico blanco. La muestra final incluyó 1.699 pacientes y 1.542 controles no emparentados.

Todos los proyectos fueron aprobados por los comités de ética médica de todos los centros participantes y realizados de acuerdo con la Declaración de Helsinki. Todos los informantes proporcionaron consentimiento informado por escrito. Los participantes de menos de 18 años de edad firmaron un consentimiento; los padres también firmaron un consentimiento informado.

Para lograr alta calidad y homogeneidad en las evaluaciones clínicas, experimentales y ambientales, instrumentos estandarizados fueron administrados por psiquiatras, psicólogos o asistentes de

investigación capacitados quienes concluyeron sesiones de capacitación obligatorias en sus centros y módulos de capacitación virtual, que consistieron en videos de entrevistas interactivas y herramientas de autoevaluación^{17,18}. Las sesiones de capacitación en centros y en línea por igual se repitieron cada año para mantener una considerable fiabilidad interevaluador durante todo el periodo de reclutamiento para el estudio.

Exposiciones a factores ambientales

Dentro de los límites de disponibilidad de datos, tratamos de analizar todas las exposiciones ambientales que previamente se habían asociado a trastornos del espectro de la esquizofrenia.

Se evaluó la adversidad en la infancia utilizando el Cuestionario de Trauma en la Infancia (CTQ) en formato breve²³. Este consiste de 28 apartados, calificados en una escala de Likert de cinco puntos, que mide cinco dominios de malos tratos (negligencia emocional y física; abuso emocional, físico y sexual). Las características psicométricas de las versiones traducidas (español, turco, neerlandés y serbio) del CTQ se han estudiado ampliamente²⁴⁻²⁶. Para dicotomizar cada dominio de adversidad en la infancia (0="ausente" y 1="presente"), en congruencia con investigación previa en EUGEI²⁷, utilizamos los siguientes puntos umbral para cada dominio: ≥ 8 para abuso emocional; ≥ 8 para abuso físico; ≥ 6 para abuso sexual; ≥ 10 para negligencia emocional; e ≥ 8 para negligencia física.

Se evaluó el uso de cannabis mediante una versión modificada del Cuestionario de Experiencias con Cannabis²⁸ en WP6 de EUGEI (0="ninguno"; 1="solo una o dos veces"; 2="algunas veces al año"; 3="algunas veces al mes"; 4="una o más veces a la semana"; 5="todos los días"), y según la sección L de la Entrevista Diagnóstica Internacional Compuesta (CIDI)²⁹ en el GROUP (0="ninguno"; 1="menos de una vez a la semana"; 2="cada semana"; 3="diariamente"). En congruencia con investigación previa³⁰⁻³², se construyó una variable binaria de uso de cannabis con regularidad utilizando el valor umbral de una o más veces por semana durante el periodo de uso más frecuente en el curso de la vida.

De acuerdo con estudios previos que han investigado la asociación entre la estación del año al nacer y la esquizofrenia en lugares del hemisferio Norte³³, el periodo de nacimiento con alto riesgo se definió con base en el solsticio de invierno (diciembre-marzo) y se construyó una exposición binaria de invierno-nacimiento.

Se definió la alteración auditiva con base en la alteración auditiva referida por los propios pacientes en los últimos 12 meses (0="ausente" y 1="presente").

Se evaluó el antecedente de acoso por compañeros (violencia emocional, psíquica y física) antes de los 17 años de edad utilizando la versión breve del Cuestionario Retrospectivo de Acoso (RBQ)^{34,35}, que mide la gravedad de la experiencia del acoso: 0="ninguno"; 1="algo (sin lesiones físicas)"; 2="moderado (lesiones menores o reacciones emocionales transitorias)"; 3="notable (daño físico o psicológico grave y frecuente)". La exposición al acoso en la infancia se dicotomizó utilizando ≥ 1 en el punto umbral (0="ausente" e ≥ 1 ="presente").

Procesamiento de datos genéticos

Las muestras de todos los individuos fueron objeto de genotipificación en el Cardiff University Institute of Psychological Medi-

cine and Clinical Neurology, utilizando matrices de genotipificación Illumina HumanCoreExome-24 BeadChip que contiene sondas para 570038 variantes genéticas (Illumina, San Diego, CA). Los datos de genotipo se obtuvieron utilizando el paquete GenomeStudio y se transfirieron al formato PLINK para análisis adicional.

El control de calidad se llevó a cabo en PLINK v1.07³⁶ o con secuencias de comandos Perl individualizados. Las variantes con tasa de llamado de $< 98\%$ se excluyeron de la serie de datos. El valor de p para el equilibrio de Hardy-Weinberg se calculó por separado en muestras turcas, de Europa del Norte y Europa del Sur. Variantes con valor de p de $< 1e-6$ para el equilibrio de Hardy-Weinberg en cualquiera de estas tres regiones fueron excluidas de la serie de datos. Después del control de calidad, persistieron 559505.

Se excluyeron muestras con tasa de llamado de $< 98\%$ de la serie de datos. La serie de variantes podadas por desequilibrio de enlace (LD) se calculó utilizando el comando --indep-pairwise en PLINK ($r^2=0,25$ máximo; tamaño de ventana=500 SNP, tamaño de paso de ventana=50 SNP) y se utilizó para análisis adicionales. Los valores F de homocigosidad se calcularon utilizando el comando --het en PLINK, y se excluyeron muestras atípicas ($F < -0,11$ o $F > 0,15$). Se calculó el sexo genotípico de muestras a partir de datos del cromosoma X utilizando el comando --check-sex en PLINK, y se excluyeron muestras con sexo genotípico diferente a su sexo en la base de datos.

Los valores de identidad según linaje se calcularon para la muestra en PLINK. Se excluyeron muestras con uno o más hermanos entre muestras genotipificadas de acuerdo con la base de datos pero sin hermanos genotípicos (definidos como $PI-HAT > 0,35$ y $< 0,65$). Después que se retiraron estas del análisis, también se excluyeron muestras con dos o más hermanos en la base de datos que no fueron respaldadas por los datos genotípicos.

Después de observar visualmente el agrupamiento de errores mediante chip de genotipificación, decidimos excluir chips con una proporción alta de errores. Se excluyeron todas las muestras en chips con cinco o más exclusiones de muestra a consecuencia de heterocigosidad o tasa de llamado (de entre 12 posibles muestras). Todas las muestras en chips con cuatro o más exclusiones de muestra a causa de verificaciones de género o de parentesco también se excluyeron, a menos que su identidad se corroborase mediante concordancia entre base de datos y datos de relación de genotipo con una muestra en otro chip.

Se calcularon los componentes principales en PLINK utilizando variantes podadas por LD después de combinar la serie de datos con la referencia Thousand Genomes. Debido a la naturaleza inherentemente multipoblacional de la serie de datos y la diversidad de posibles análisis, no se hicieron exclusiones para la serie de datos completa con base en este análisis. Los efectos de población se corrigieron por separado en análisis individuales.

Después del control de calidad, se imputaron genotipos en el Michigan Imputation Server utilizando el panel de referencia Haplotype Reference Consortium (versión 1.1) y los programas Eagle para fase de haplotipo y Minimac3 para imputación^{37,38}. Después de la imputación, se retuvieron variantes con un $r^2 > 0,6$, frecuencia de alelo menor (MAF) $> 0,1\%$ y tasa de llamado $> 99\%$ (8277535 variantes). Se generaron genotipos más plausibles a partir de probabilidades de genotipo utilizando PLINK.

Se construyó PRS-SCZ utilizando estadísticas sumarias del estudio de asociación de todo el genoma del Consorcio de Genoma Psiquiátrica, excluyendo muestras presentes en los datos de GROUP⁷. Se llevó a cabo el agrupamiento en genotipos más plausibles imputados para cada serie de datos utilizando PLINK

(r^2 máxima=0,2, tamaño de ventana=500kb, MAF mínima=10%, puntuación de imputación mínima (INFO)=0,7), y se excluyeron variantes en regiones de LD de rango largo en torno al genoma (incluyendo el complejo de histocompatibilidad mayor)³⁹. Luego se construyó PRS-SCZ a partir de genotipos más plausibles utilizando PLINK en 10 diferentes umbrales de valor de p (1, 0,5, 0,3, 0,2, 0,1, 0,05, 0,01, 1×10^{-4} , 1×10^{-6} , 5×10^{-8}). En congruencia con investigación previa en el campo⁴⁰⁻⁴³ utilizamos $p=0,05$ para nuestro análisis primario, ya que este umbral explicaba la mayor parte de la variación en el fenotipo en el análisis del Consorcio de Genómica Psiquiátrica⁷.

Para poder comparar nuestras estimaciones de la muestra actual con las estimaciones previamente informadas de la proporción de varianza explicada por PRS-SCZ, se aplicó un modelo de regresión logística para evaluar la asociación de PRS-SCZ con el estado con caso de control (ajustado para ascendencia utilizando los primeros 10 componentes principales), y se calculó R^2 de Nagelkerke. PRS-SCZ distinguió casos de controles (cociente de probabilidades, OR=1,30; IC del 95%: 1,25-1,34; $p<0,001$; R^2 de Nagelkerke=0,15) después de también efectuar el control con respecto a edad, género y país (OR=1,30; IC 95%: 1,26-1,35; $p<0,001$; R^2 de Nagelkerke=0,20).

La PRS-SCZ fue dicotomizada utilizando los puntos umbral en cuartiles con base en la distribución de control de PRS-SCZ en cada país (para tomar en cuenta diferencias en PRS-SCZ entre países que puedan surgir a consecuencia de la variación étnica). Se consideró el cuartil más alto (PRS-SCZ > 75% de los controles) como el estado de riesgo genético binario para esquizofrenia (a partir de aquí: PRS-SCZ₇₅).

Análisis estadísticos

Todos los análisis se llevaron a cabo utilizando STATA versión 15.0⁴⁴. Se aplicaron modelos de regresión logística multinivel de intersección aleatoria, tomando en cuenta agrupamiento de participantes dentro de países, para evaluar las asociaciones univariadas de exposiciones y PRS-SCZ₇₅ con la categoría de caso. Para cada exposición, se evaluó la correlación gene-ambiente utilizando modelos de regresión logística multinivel en la muestra de control. Para evaluar la interacción genoambiental, se escogieron modelos aditivos en vez de modelos multiplicativos antes de la recolección de datos (congreso del consorcio de EUGEI, 14 de diciembre de 2013), pues proporcionan una representación superior de la sinergia biológica⁴⁵ y fundamentan decisiones de salud pública dentro del modelo de causa suficiente^{46,47}.

Para evaluar los efectos conjuntos de exposiciones a factores ambientales y puntuación genética, ingresamos los cuatro estados ocasionados por la combinación de cada exposición y el estado de riesgo binario de PRS-SCZ (PRS-SCZ₇₅) como variables independientes (tres variables preliminares con estado sin riesgo como la categoría de referencia) y estado de caso como la variable dependiente, en los modelos de regresión logística multinivel.

Evaluamos la desviación de la aditividad utilizando el cociente de contraste de interacción, también llamado riesgo excesivo relativo debido a la interacción (RERI). El RERI se considera la medida estándar para la interacción en la escala aditiva en estudios de casos y controles⁴⁸. El RERI se estimó como $(OR_{\text{exposición}\&\text{PRS-SCZ}_{75}} - OR_{\text{exposición}} - OR_{\text{PRS-SCZ}_{75}} + 1)$ ⁴⁹. Un RERI mayor de cero se definió como una desviación positiva de la aditividad, y se consideró significativo cuando el IC del 95% no contenía cero. Utilizando los

OR derivados de cada modelo, se calcularon los RERI para cada modelo empleando el modelo delta.

Como una medida de sensibilidad, se aplicó el método del percentil alternativo de *bootstrap*⁵⁰ (N=1000 repeticiones de *bootstrap*) para estimar el IC del 95% tras el ajuste con *bootstrap* para los RERI. Todos los modelos fueron controlados para covariables *a priori* (edad y género), mientras que modelos que incluían PRS-SCZ₇₅ fueron ajustados adicionalmente para el linaje, utilizando los primeros 10 componentes principales que se adaptaban a las recomendaciones generales. Apegándose a la extensión de las recomendaciones de comunicación de STROBE (Fortalecimiento de la comunicación de estudios observacionales en epidemiología)⁴⁸, se informaron análisis de interacción utilizando una sola categoría de referencia que incluyó efectos separados y conjuntos de PRS-SCZ₇₅ y cada exposición en estratos de exposición y PRS-SCZ₇₅.

Los análisis también se llevaron a cabo en datos imputados, dadas las observaciones faltantes en las evaluaciones de exposición a factores ambientales. Bajo la premisa de faltante fortuita, se aplicó el modelo de ecuación en cadena de imputación múltiple⁵¹ con 20 imputaciones restringidas a valores en rango (eficiencia relativa que fluctúa entre un 97% y un 99%). Datos imputados fueron similares a valores observados en la serie de datos original. Todos los análisis se llevaron a cabo con datos imputados en forma múltiple, y las estimaciones se combinaron utilizando reglas de Rubin⁵².

Para evaluar la robustez de nuestros hallazgos, se realizaron análisis de sensibilidad de umbrales de riesgo genético binarios utilizando umbrales de PRS-SCZ en un 50% y un 25% de los controles. El umbral de significancia nominal se estableció en $p=0,05$.

RESULTADOS

En la Tabla 1 se muestran los datos relacionados con edad, género y exposición a factores ambientales en casos y controles.

Todas las exposiciones con excepción del nacimiento durante el invierno se asociaron a la categoría de caso, también después del ajuste con respecto a edad y género. En la Tabla 2 se presentan los OR con ajuste y sin ajuste para PRS-SCZ₇₅ y cada una de las exposiciones asociadas con la categoría de caso.

Con excepción de abuso físico, no hubo evidencia de correlación genoambiental, ya que PRS-SCZ₇₅ no se asoció en grado fuerte o significativo a exposiciones en el grupo de control (Tabla 3). El abuso físico se relacionó con PRS-SCZ₇₅ (OR ajustado=1,84; IC 95%: 1,19-2,84; $p=0,006$).

En la Tabla 4 se presentan los efectos interactivos de PRS-SCZ₇₅ y las exposiciones en la categoría de caso. Hubo evidencia de interacción aditiva entre PRS-SCZ₇₅ y uso de cannabis con regularidad (RERI=5,60; IC 95%: 0,88-10,33; $p=0,020$), acoso durante la infancia (RERI=2,76; IC del 95%: 0,29-5,23; $p=0,028$), abuso emocional (RERI=5,52; IC del 95%: 2,29-8,75; $p<0,001$), abuso sexual (RERI=7,61; IC del 95%: 2,05-13,17; $p=0,007$) y negligencia emocional (RERI=2,46; IC del 95%: 0,98-3,94; $p=0,001$), respectivamente. La Figura 1 visualiza los efectos de interacción significativos en una escala aditiva. No se identificó evidencia de efectos de interacción aditiva significativos entre PRS-SCZ₇₅ y abuso físico, negligencia física, alteración auditiva y nacimiento durante el invierno.

Los análisis utilizando el método alternativo de *bootstrap* percentil para estimar interacciones aditivas generaron resultados similares (no se muestran datos). Los análisis de sensibilidad reemplazando la serie PRS-SCZ₇₅ *a priori* como el riesgo genético en

Tabla 1 Variables demográficas y exposición a factores ambientales en casos y controles

	Total	Controles	Casos	Tasas faltantes
Edad (años, media±DE)	32,4±9,8	33,4±10,6	31,5±9,0	
Género				
Masculino	1.951 (60,2%)	762 (49,4%)	1.189 (70,0%)	
Femenino	1.290 (39,8%)	780 (50,6%)	510 (30,0%)	
Uso de cannabis				
No	2.390 (78,6%)	1.366 (91,2%)	1.024 (66,5%)	202 (6,2%)
Sí	649 (21,4%)	132 (8,8%)	517 (33,5%)	
Acoso				
No	1.947 (72,3%)	1.101 (83,7%)	846 (61,4%)	547 (16,9%)
Sí	747 (27,7%)	215 (16,3%)	532 (38,6%)	
Abuso emocional				
No	2.019 (73,0%)	1.230 (84,8%)	789 (60,0%)	475 (14,7%)
Sí	747 (27,0%)	221 (15,2%)	526 (40,0%)	
Abuso físico				
No	2.477 (88,7%)	1.362 (93,0%)	1.115 (84,0%)	450 (13,9%)
Sí	314 (11,3%)	102 (7,0%)	212 (16,0%)	
Abuso sexual				
No	2.269 (81,5%)	1.309 (90,1%)	960 (72,1%)	456 (14,1%)
Sí	516 (18,5%)	144 (9,9%)	372 (27,9%)	
Negligencia emocional				
No	1.254 (45,3%)	789 (54,3%)	465 (35,4%)	473 (14,6%)
Sí	1.514 (54,7%)	664 (45,7%)	850 (64,6%)	
Negligencia física				
No	1.804 (64,8%)	1.039 (71,3%)	765 (57,7%)	457 (14,1%)
Sí	980 (35,2%)	419 (28,7%)	561 (42,3%)	
Nacimiento en invierno				
No	1.989 (63,2%)	951 (63,0%)	1.038 (63,4%)	94 (2,9%)
Sí	1.158 (36,8%)	559 (37,0%)	599 (36,6%)	
Alteración auditiva				
No	2.869 (92,5%)	1.437 (95,6%)	1.432 (89,7%)	141 (4,4%)
Sí	231 (7,5%)	66 (4,4%)	165 (10,3%)	

los modelos con los umbrales alternativos de PRS-SCZ (50% y 25%) confirmaron que la interacción aditiva era evidente para uso de cannabis con regularidad, acoso durante la infancia, abuso emocional, abuso sexual y negligencia emocional en todos los umbrales de PRS-SCZ (no se muestran datos). Los resultados de los análisis realizados en los datos imputados fueron similares (Tabla 5).

DISCUSIÓN

En este estudio en que se examinaron las relaciones principales y conjuntas de exposiciones a factores ambientales y susceptibilidad genética con el trastorno del espectro de la esquizofrenia, surgió evidencia de una interacción aditiva positiva de la susceptibilidad

Tabla 2 Efectos principales de riesgo ambiental y genético sobre la categoría de casos y controles

	Efectos principales no ajustados		Efectos principales ajustados ^a	
	Cociente de probabilidades (IC del 95%)	p	Cociente de probabilidades (IC del 95%)	p
Uso de cannabis	4,85 (3,89-6,05)	<0,001	3,96 (3,16-4,97)	<0,001
Acoso	3,01 (2,48-3,65)	<0,001	3,06 (2,50-3,74)	<0,001
Abuso emocional	3,51 (2,93-4,22)	<0,001	3,77 (3,12-4,56)	<0,001
Abuso físico	2,70 (2,10-3,48)	<0,001	2,83 (2,18-3,67)	<0,001
Abuso sexual	3,66 (2,96-4,53)	<0,001	4,11 (3,30-5,13)	<0,001
Negligencia emocional	2,52 (2,14-2,96)	<0,001	2,65 (2,24-3,13)	<0,001
Negligencia física	2,32 (1,96-2,75)	<0,001	2,33 (1,96-2,78)	<0,001
Nacimiento en invierno	1,06 (0,92-1,23)	0,423	1,05 (0,91-1,23)	0,495
Alteración auditiva	2,46 (1,82-3,31)	<0,001	2,67 (1,96-3,62)	<0,001
PRS-SCZ ₇₅ ^b	2,91 (2,48-3,40)	<0,001	2,85 (2,43-3,35)	<0,001

PRS-SCZ₇₅. puntuación de riesgo poligénico para esquizofrenia (umbral del 75%)
^aajustado para género y edad, ^bajustado para diez componentes principales

genética con el uso de cannabis con regularidad y dominios de adversidad en la infancia (abuso sexual, abuso emocional, negligencia emocional y acoso en la infancia).

A nuestro entender, nuestro estudio es el primero en informar que la sensibilidad a eventos adversos en la vida durante la infancia y la exposición a cannabis es moderada por el estado de riesgo genético para esquizofrenia (PRS-SCZ₇₅). En pocas palabras, la interacción aditiva positiva entre susceptibilidad genética y exposición a factores ambientales indica sinergia entre gen y medio ambiente; es decir, la influencia combinada de susceptibilidad genética y exposición a factores ambientales es mayor que la suma de efectos individuales de cada una.

En congruencia con hallazgos previos, PRS-SCZ₇₅ distinguió casos de controles y todas las exposiciones a factores ambientales (con excepción de nacimiento durante el invierno) se asociaron a

Tabla 3 Correlación genoambiental entre PRS-SCZ₇₅ y exposiciones medioambientales

	Efectos no ajustados		Efectos ajustados ^a	
	Cociente de probabilidades (IC del 95%)	p	Cociente de probabilidades (IC del 95%)	p
Uso de cannabis	0,98 (0,61-1,59)	0,949	0,93 (0,57-1,52)	0,771
Acoso	1,27 (0,86-1,86)	0,228	1,28 (0,87-1,89)	0,210
Abuso emocional	1,13 (0,80-1,58)	0,493	1,13 (0,81-1,59)	0,476
Abuso físico	1,82 (1,18-2,81)	0,007	1,84 (1,19-2,84)	0,006
Abuso sexual	0,79 (0,51-1,22)	0,287	0,79 (0,51-1,23)	0,292
Negligencia emocional	1,18 (0,91-1,52)	0,212	1,16 (0,90-1,50)	0,258
Negligencia física	1,18 (0,89-1,56)	0,246	1,19 (0,90-1,58)	0,219
Nacimiento en invierno	1,13 (0,88-1,45)	0,338	1,13 (0,88-1,45)	0,332
Alteración auditiva	1,13 (0,63-2,02)	0,693	1,18 (0,65-2,13)	0,592

PRS-SCZ₇₅. puntuación de riesgo poligénico para esquizofrenia (umbral del 75%)
^aajustado para género y edad y diez componentes principales

Tabla 4 Interacción de exposición a factores ambientales PRS-SCZ₇₅ sobre categoría de casos y controles

	PRS-SCZ75 =0		PRS-SCZ75 =1		RERI (IC del 95%)
	Nº casos/controles	Cociente de probabilidades (IC del 95%)	Nº casos/controles	Cociente de probabilidades (IC del 95%)	
Uso de cannabis = 0	556/1.042	1,0	468/324	2,84 (2,36-3,40) p<0,001	5,60 (0,88-10,33) p=0,020
Uso de cannabis = 1	296/102	4,10 (3,13-5,36) p<0,001	221/30	11,54 (7,60-17,51) p<0,001	
Acoso = 0	454/842	1,0	392/259	2,84 (2,31-3,47) p<0,001	2,76 (0,29-5,23) p=0,028
Acoso = 1	296/163	2,97 (2,34-3,76) p<0,001	236/52	7,56 (5,41-10,56) p<0,001	
Abuso emocional = 0	464/939	1,0	325/291	2,39 (1,95-2,94) p<0,001	5,52 (2,29-8,75) p<0,001
Abuso emocional = 1	273/166	3,26 (2,58-4,12) p<0,001	253/55	10,17 (7,33-14,10) p<0,001	
Abuso físico = 0	632/1.049	1,0	483/313	2,71 (2,25-3,26) p<0,001	1,64 (-1,07 to 4,34) p=0,235
Abuso físico = 1	107/65	2,97 (2,11-4,17) p<0,001	105/37	6,31 (4,19-9,52) p<0,001	
Abuso sexual = 0	536/993	1,0	424/316	2,68 (2,21-3,25) p<0,001	7,61 (2,05-13,17) p=0,007
Abuso sexual = 1	208/114	3,89 (2,99-5,08) p<0,001	164/30	13,19 (8,60-20,22) p<0,001	
Negligencia emocional = 0	273/610	1,0	192/179	2,64 (2,03-3,44) p<0,001	2,46 (0,98-3,94) p=0,001
Negligencia emocional = 1	464/495	2,58 (2,10-3,17) p<0,001	386/169	6,69 (5,20-8,59) p<0,001	
Negligencia física = 0	438/804	1,0	327/235	2,81 (2,26-3,50) p<0,001	1,51 (0,00-3,03) p=0,051
Negligencia física = 1	308/306	2,42 (1,95 to 3,01) p<0,001	253/113	5,75 (4,36-7,58) p<0,001	
Nacimiento en invierno = 0	562/733	1,0	476/218	3,11 (2,53-3,82) p<0,001	-0,55 (-1,36 to 0,27) p=0,186
Nacimiento en invierno = 1	333/414	1,16 (0,96 to 1,41) p=0,123	266/145	2,72 (2,14-3,48) p<0,001	
Alteración auditiva = 0	767/109	1,0	665/339	2,97 (2,51-3,52) p<0,001	1,04 (-2,65 to 4,74) p=0,579
Alteración auditiva = 1	107/50	3,11 (2,16 to 4,48) p<0,001	58/16	6,13 (3,43-10,95) p<0,001	

PRS-SCZ₇₅. puntuación de riesgo poligénico para esquizofrenia (umbral del 75%); RERI, riesgo excesivo relativo debido a interacción. Datos ajustados para género, edad y diez componentes principales.

la categoría de caso. Sin embargo, no se observó evidencia de una interacción aditiva con PRS-SCZ₇₅ para abuso físico, negligencia física, alteración auditiva o nacimiento durante el invierno.

La proporción de varianza explicada por PRS-SCZ en nuestra muestra fue equivalente a estimaciones previamente comunicadas⁵³ y los hallazgos más recientes del Consorcio de Genómica Psiquiátrica⁷. En esta serie de datos, nos apeamos estrictamente a definiciones previas de exposiciones a factores ambientales para mejorar reproducibilidad y permitir la posibilidad de comparación. De acuerdo con estudios previos, nuestro análisis univariable demostró que las exposiciones que evaluamos se asociaron a categoría de caso en grados variables, que fueron similares a estimaciones metanalíticas^{12,13}

Aprovechando las medidas moleculares directas de riesgo genético, proporcionamos apoyo adicional al papel putativo que desempeña la interacción genoambiental en el trastorno del espectro de la esquizofrenia que se observó en estudios previos aplicando estimaciones indirectas de susceptibilidad genética derivadas de muestras basadas en la familia (por ejemplo, gemelos, familiares)⁵⁴. Nuestros hallazgos fueron corroborados por resultados obtenidos de modelos de regresión utilizando diferentes umbrales de susceptibilidad genética (umbrales de PRS-SCZ a 50% y 25%) y análisis efectuados en datos imputados.

Los RERI y los IC del 95% para abuso emocional y sexual fueron superiores a 2, lo que indica una interacción “mecanicista”⁴⁹, es decir, que hay individuos que desarrollarían esquizofrenia única-

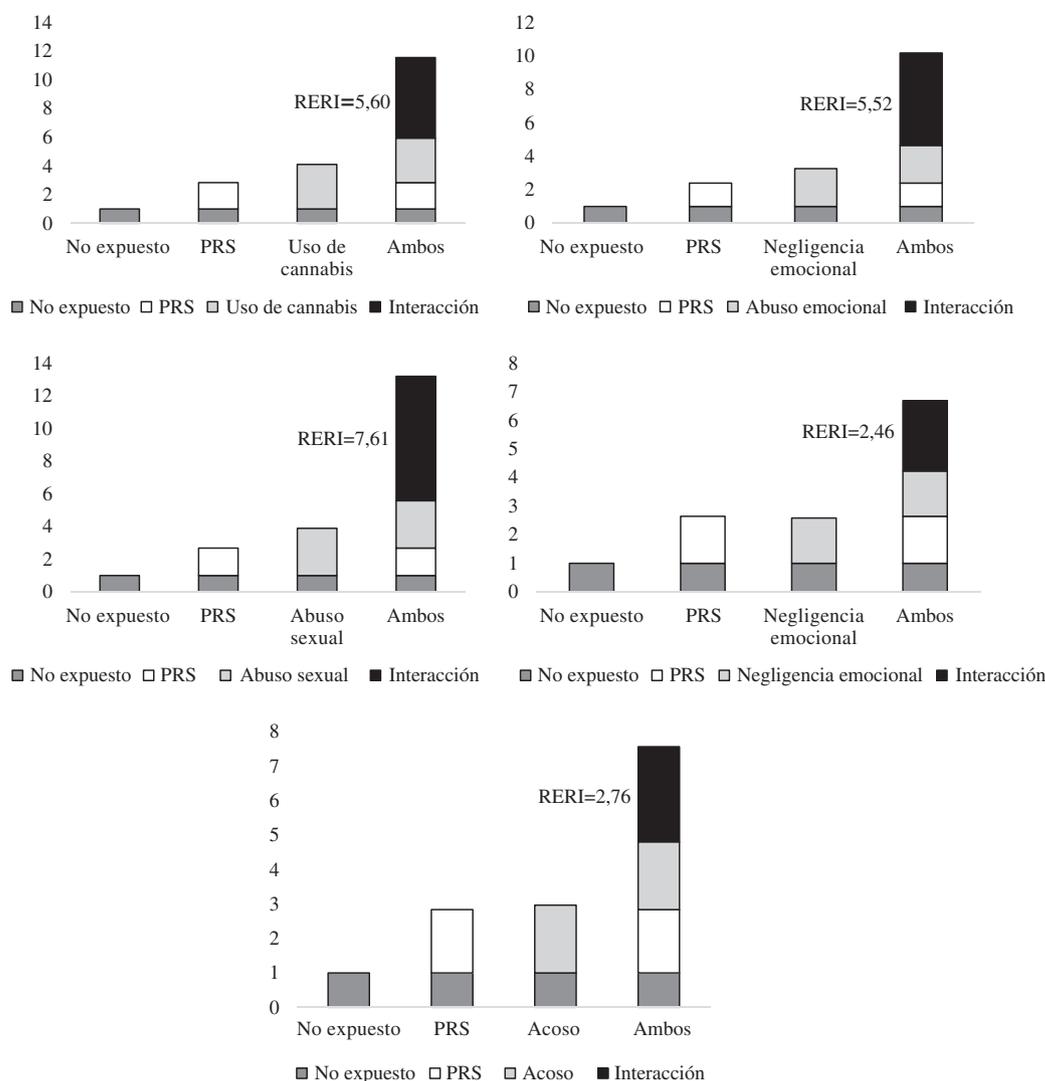


Figura 1 Efectos aditivos de uso de cannabis y abuso emocional, abuso sexual, negligencia emocional y acoso sobre la asociación entre puntuación de riesgo poligénico para esquizofrenia, umbral del 75% (PRS) y categoría de casos y controles, ajustados para género, edad y diez componentes principales; RERI, riesgo relativo excesivo debido a la interacción.

mente cuando está presente la susceptibilidad genética y la exposición a factores ambientales (abuso emocional o sexual) por igual, pero no desarrollarían esquizofrenia cuando solo está presente la susceptibilidad genética o bien la exposición a factores ambientales.

Las estrategias basadas en PRS recientemente han sido objeto de interés para detectar la interacción entre genes y medio ambiente. Con anterioridad, en estudios se investigó la posible interacción entre algunos polimorfismos genéticos posiblemente vinculados a los mecanismos biológicos potenciales que subyacen a la psicosis y al uso de cannabis o la adversidad en la infancia. Aunque se identificaron SNP (en diversos genes) para moderación genética (por ejemplo, *AKT1*, *COMT*, *BDNF*), estos hallazgos no son constantes entre las muestras⁵⁵ y se volvieron secundarios una vez que surgió la estrategia de todo el genoma.

Hasta la fecha, en un número limitado de estudios se ha evaluado la interacción de gen y medio ambiente en el espectro de la psicosis utilizando PRS-SCZ. Un estudio preliminar de 80 pacientes con primer episodio de trastornos psicóticos y sin controles en que se investigó si PRS-SCZ modera la relación entre las

adversidades en la infancia y la psicosis, aunque generó efectos principales de PRS-SCZ y adversidades en la infancia, tuvo una potencia considerablemente insuficiente para detectar interacción entre genes y medio ambiente⁵⁶. En un estudio reciente se demostró que el entorno intrauterino modera la asociación entre PRS-SCZ y esquizofrenia, y reveló también en el análisis de la vía, que genes que intervienen en la respuesta celular al estrés eran los principales factores que impulsaban la interacción entre genes y medio ambiente⁵⁷. En nuestro estudio reciente de una cohorte de gemelos de la población general, descubrimos evidencia de que efectos de interacción positivos entre PRS-SCZ y exposición a adversidades en la infancia tienen influencia pleotrópica en la regulación emocional momentánea y la propensión a la psicosis⁵⁸. Además, en un estudio multimodal que combinó genética y técnica de imágenes se informó que la asociación entre PRS-SCZ y la maduración cortical en adultos jóvenes del género masculino es moderada por la exposición a cannabis a una edad temprana⁵⁹. Considerados en conjunto, aunque el campo de la investigación genoambiental está progresando rápidamente hacia una vía más

Tabla 5 Efectos de interacción aditiva de PRS-SCZ₇₅ y exposición a factores ambientales sobre categoría de casos y controles en los datos imputados

	Efectos principales ^a		Interacción ^b	
	Cociente de probabilidades (IC del 95%)	<i>p</i>	RERI (IC del 95%)	<i>p</i>
Uso de cannabis	3,94 (3,15-4,93)	<0,001	5,18 (0,62-9,74)	0,026
Acoso	2,88 (2,36-3,51)	<0,001	2,88 (0,63-5,13)	0,012
Abuso emocional	3,49 (2,88-4,24)	<0,001	5,11 (2,10-8,13)	0,001
Abuso físico	2,65 (2,06-3,40)	<0,001	1,40 (-1,10 a 3,90)	0,272
Abuso sexual	3,74 (3,00-4,66)	<0,001	6,84 (1,77-11,92)	0,008
Negligencia emocional	2,51 (2,14-2,95)	<0,001	2,37 (0,90-3,84)	0,002
Negligencia física	2,14 (1,79-2,57)	<0,001	1,42 (-0,05 a 2,88)	0,058
Nacimiento en invierno	1,06 (0,91-1,23)	0,485	-0,53 (-1,36 a 0,30)	0,209
Alteración auditiva	2,68 (1,97-3,66)	<0,001	1,24 (-2,51 a 5,00)	0,516

PRS-SCZ₇₅: puntuación de riesgo poligénico para esquizofrenia (umbral del 75%); RERI, riesgo excesivo relativo debido a interacción.

^aajustado para género y edad, ^bajustado con respecto a género, edad y diez componentes principales.

reproducibile fundamentada en el uso de datos de GWA, todavía no ha surgido evidencia concluyente.

Hay diversas maneras en las cuales nuestros hallazgos pueden avanzar la investigación de la interacción entre genes y medio ambiente en la era de GWA. En primer lugar, son útiles para proporcionar dirección para futuros estudios confirmatorios pre-registrados. En segundo lugar, pueden abrir líneas de investigación promisorias para la exploración adicional de interacciones entre genes y medio ambiente en el contexto biológico, como utilizando puntuaciones de vías biológicamente informativas en vez de una puntuación de riesgo genético agregada para fenotipo de enfermedad. Estos estudios nos pueden ayudar a investigar las dos hipótesis para vías biológicamente plausibles afectadas por exposiciones distintas (por ejemplo, la vía de hipoxia-isquemia por complicaciones obstétricas y adversidades en la infancia por eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal)^{60,61}, y vías finales comunes putativas, como la vía inflamatoria amplia que puede estar influida por muchos factores de exposición acumulados⁶².

Sin embargo, hay salvedades importantes: las puntuaciones de vía pueden ser menos potentes que las puntuaciones poligénicas globales para fenotipos, y hay opciones casi interminables para seleccionar y construir vías (putativas). Por consiguiente, series de genes para vías deberían definirse *a priori* y congelarse en un reservorio central para evitar filtración de información. Además, idealmente los protocolos de estudio para los análisis basados en hipótesis de exposición a factores selectivos y de vías (por ejemplo, el uso de cannabis con regularidad y la vía de endocannabinoide) deberían registrarse o, si esto no es posible, debería efectuarse seguimiento de análisis de datos agnósticos.

En nuestro estudio, los datos se recabaron a través de entrevistas extensas por psiquiatras, psicólogos y asistentes de investigación capacitados para evaluar específicamente el rol que desempeña la interacción genoambiental en la esquizofrenia. Además, nuestra muestra cultural y geográficamente diversa nos proporcionó la ventaja de observar variaciones en las exposiciones a factores ambientales, lo cual aumenta la potencia para detectar efectos de interacción⁶³.

Sin embargo, se han de reconocer algunas limitaciones. En primer lugar, el diseño transversal fundamenta solo la asociación temporal y no la causalidad. No obstante, los análisis transversales supuestamente siguen siendo un paso esencial para identificar factores de riesgo y allanar el camino para estudios longitudinales futuros a fin de investigar la interacción de genes y medio ambiente en trayectorias evolutivas. En segundo lugar, dado el tamaño de la muestra y la naturaleza exploradora del estudio, nos centramos en las asociaciones principales y de interacción de factores ambientales previamente establecidos y PRS-SCZ. Sin embargo, la realidad es mucho más compleja que la que los modelos estadísticos actuales pueden adaptar, implicando interacciones dinámicas, asociaciones causales y no causales dentro del exposoma (por ejemplo, matriz de correlación densa de factores ambientales influidos por fecha, duración, gravedad y magnitud de las exposiciones repetidas en el curso del tiempo)^{16,64}; el genoma (por ejemplo, epistasia, redundancia y pleotropismo)⁶⁵; y el fenoma (diversidad sindrómica multidimensional)⁶⁶. En tercer lugar, en vez de la notificación selectiva de una exposición a la vez que se suele utilizar, adoptamos una estrategia casi sistemática para proporcionar un panorama general de los hallazgos de las interacciones genoambientales con base en esta serie de datos. Sin embargo, no pudimos evaluar algunas otras exposiciones documentadas (por ejemplo, complicaciones obstétricas y del embarazo).

En conclusión, mediante el empleo de una medida de riesgo genético molecular, hemos proporcionado evidencia adicional del papel que desempeña la interacción genoambiental en la esquizofrenia. Nuestros hallazgos justifican más validación en investigación confirmadora pre-registrada.

APÉNDICE

Los investigadores de GROUP en EUGEI fueron; Behrooz Z. Alizadeh, Therese van Amelsvoort, Nico J. van Beveren, Richard Bruggeman, Wiepke Cahn, Lieuwe de Haan, Philippe Delespaul, Jurjen J. Luykx, Inez Myin-Germeys, Ruud van Winkel y Jim van Os.

AGRADECIMIENTOS

El proyecto EUGEI fue financiado por acuerdo para apoyo económico HEALTH-F2-2010-241909 del Séptimo Programa Marco de la Comunidad Europea. Los autores agradecen a los pacientes y sus familias por participar en el proyecto. También agradecen a todo el personal de investigación que intervino en el proyecto GROUP, en particular a J. van Baaren, E. Veermans, G. Driessen, T. Driessen, E. van't Hag y J. de Nijs. Todas las muestras de DNA de Turquía fueron proporcionadas por el Biobanco del Centro de Investigación Cerebral de la Universidad de Ankara, que fue financiada por la Unidad de Coordinación de Proyectos de Investigación Científica de la Universidad de Ankara (proyecto No. 10A6055003, 2010). B.P.F. fue financiado por un premio VIDI (No. 91718336) de la Organización Científica de Países Bajos. S. Guloksuz, L.-K. Pries, B.P.F. Rutten y J. van Os contribuyeron en igual proporción a este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Perälä J, Suvisaari J, Saarni SI et al. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:19-28.
2. Murray CJ, Vos T, Lozano R et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2197-223.
3. McGuffin P, Farmer AE, Gottesman II et al. Twin concordance for operationally defined schizophrenia: confirmation of familiarity and heritability. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:541-5.

4. Cardno AG, Marshall EJ, Coid B et al. Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:162-8.
5. Hilker R, Helenius D, Fagerlund B et al. Heritability of schizophrenia and schizophrenia spectrum based on the nationwide Danish twin register. *Biol Psychiatry* 2018;83:492-8.
6. Sullivan PF, Agrawal A, Bulik CM et al. Psychiatric genomics: an update and an agenda. *Am J Psychiatry* 2017;175:15-27.
7. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014;511:421-7.
8. Pardiñas AF, Holmans P, Pocklington AJ et al. Common schizophrenia alleles are enriched in mutation-intolerant genes and in regions under strong background selection. *Nat Genet* 2018;50:381-9.
9. Gottesman II, Shields J. A polygenic theory of schizophrenia. *Int J Ment Health* 1972;1:107-15.
10. Uher R, Zwickler A. Etiology in psychiatry: embracing the reality of poly-gene- environmental causation of mental illness. *World Psychiatry* 2017;16:121-9.
11. van Os J, Kenis G, Rutten BP. The environment and schizophrenia. *Nature* 2010;468:203.
12. Radua J, Ramella-Cravaro V, Ioannidis JP et al. What causes psychosis? An umbrella review of risk and protective factors. *World Psychiatry* 2018;17:49-66.
13. Belbasis L, Köhler C, Stefanis N et al. Risk factors and peripheral biomarkers for schizophrenia spectrum disorders: an umbrella review of meta-analyses. *Acta Psychiatr Scand* 2018;137:88-97.
14. Duncan LE, Keller MC. A critical review of the first 10 years of candidate gene-by-environment interaction research in psychiatry. *Am J Psychiatry* 2011;168:1041-9.
15. Wray NR, Lee SH, Mehta D et al. Research review: polygenic methods and their application to psychiatric traits. *J Child Psychol Psychiatry* 2014;55:1068-87.
16. Guloksuz S, Rutten BP, Pries L-K et al. The complexities of evaluating the exposome in psychiatry: a data-driven illustration of challenges and some propositions for amendments. *Schizophr Bull* 2018;44:1175-9.
17. EUGEI, van Os J, Rutten BP et al. Identifying gene-environment interactions in schizophrenia: contemporary challenges for integrated, large-scale investigations. *Schizophr Bull* 2014;40:729-36.
18. Korver N, Quee PJ, Boos HB et al. Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUPE), a multi site longitudinal cohort study focused on gene-environment interaction: objectives, sample characteristics, recruitment and assessment methods. *Int J Methods Psychiatr Res* 2012;21:205-21.
19. McGuffin P, Farmer A, Harvey I. A polydiagnostic application of operational criteria in studies of psychotic illness: development and reliability of the OPCRIT system. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:764-70.
20. Wing JK, Babor T, Brugha T et al. SCAN: Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:589-93.
21. Andreasen NC, Flaum M, Arndt S. The Comprehensive Assessment of Symptoms and History (CASH): an instrument for assessing diagnosis and psychopathology. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:615-23.
22. Vassos E, Di Forti M, Coleman J et al. An examination of polygenic score risk prediction in individuals with first-episode psychosis. *Biol Psychiatry* 2017;81:470-7.
23. Bernstein DP, Stein JA, Newcomb MD et al. Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse Negl* 2003;27:169-90.
24. S, ar V, Akyüz G, Kundakçı T et al. Childhood trauma, dissociation, and psychiatric comorbidity in patients with conversion disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161:2271-6.
25. Hernandez A, Gallardo-Pujol D, Pereda N et al. Initial validation of the Spanish Childhood Trauma Questionnaire-Short Form: factor structure, reliability and association with parenting. *J Interpers Viol* 2013;28:1498-518.
26. Thombs BD, Bernstein DP, Lobbestael J et al. A validation study of the Dutch Childhood Trauma Questionnaire-Short Form: factor structure, reliability, and known-groups validity. *Child Abuse Negl* 2009;33:518-23.
27. Kraan TC, Velthorst E, Themmen M et al. Child maltreatment and clinical outcome in individuals at ultra-high risk for psychosis in the EU-GEI high risk study. *Schizophr Bull* 2017;44:584-92.
28. Barkus EJ, Stirling J, Hopkins RS et al. Cannabis-induced psychosis-like experiences are associated with high schizotypy. *Psychopathology* 2006;39:175-8.
29. Robins LN, Wing J, Wittchen HU et al. The Composite International Diagnostic Interview: an epidemiologic instrument suitable for use in conjunction with different diagnostic systems and in different cultures. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:1069-77.
30. Van Winkel R, Van Beveren NJ, Simons C et al. AKT1 moderation of cannabis-induced cognitive alterations in psychotic disorder. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:2529-37.
31. Pries L-K, Guloksuz S, ten Have M et al. Evidence that environmental and familial risks for psychosis additively impact a multidimensional subthreshold psychosis syndrome. *Schizophr Bull* 2018;44:710-9.
32. Radhakrishnan R, Guloksuz S, ten Have M et al. Interaction between environmental and familial affective risk impacts psychosis admixture in states of affective dysregulation. *Psychol Med* (in press).
33. Davies G, Welham J, Chant D et al. A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2003;29:587-93.
34. Schäfer M, Korn S, Smith PK et al. Lonely in the crowd: recollections of bullying. *Br J Dev Psychol* 2004;22:379-94.
35. Hunter SC, Mora-Merchan J, Ortega R. The long-term effects of coping strategy use in victims of bullying. *Spanish J Psychol* 2004;7:3-12.
36. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet* 2007;81:559-75.
37. Das S, Forer L, Schonherr S et al. Next-generation genotype imputation service and methods. *Nat Genet* 2016;48:1284-7.
38. Loh PR, Danecek P, Palamara PF et al. Reference-based phasing using the Haplotype Reference Consortium panel. *Nat Genet* 2016;48:1443-8.
39. Price AL, Weale ME, Patterson N et al. Long-range LD can confound genome scans in admixed populations. *Am J Hum Genet* 2008;83:132-5.
40. Allardyce J, Leonenko G, Hamshere M et al. Association between schizophrenia-related polygenic liability and the occurrence and level of mood-incongruent psychotic symptoms in bipolar disorder. *JAMA Psychiatry* 2018;75:28-35.
41. Escott-Price V, Smith DJ, Kendall K et al. Polygenic risk for schizophrenia and season of birth within the UK Biobank cohort. *Psychol Med* (in press).
42. Sørensen HJ, Debost J-C, Agerbo E et al. Polygenic risk scores, school achievement, and risk for schizophrenia: a Danish population-based study. *Biol Psychiatry* 2018;84:684-91.
43. van Os J, van der Steen Y, Islam MA et al. Evidence that polygenic risk for psychotic disorder is expressed in the domain of neurodevelopment, emotion regulation and attribution of salience. *Psychol Med* 2017;47:2421-37.
44. StataCorp. STATA Statistical Software: Release 15. Texas: College Station, 2017.
45. Rothman KJ. The estimation of synergy or antagonism. *Am J Epidemiol* 1976;103:506-11.
46. Kendler KS, Gardner CO. Interpretation of interactions: guide for the perplexed. *Br J Psychiatry* 2010;197:170-1.
47. Rothman KJ, Greenland S, Walker AM. Concepts of interaction. *Am J Epidemiol* 1980;112:467-70.
48. Knol MJ, VanderWeele TJ. Recommendations for presenting analyses of effect modification and interaction. *Int J Epidemiol* 2012;41:514-20.
49. VanderWeele TJ, Knol MJ. A tutorial on interaction. *Epidemiol Methods* 2014;3:33-72.
50. Richardson DB, Kaufman JS. Estimation of the relative excess risk due to interaction and associated confidence bounds. *Am J Epidemiol* 2009;169:756-60.
51. Royston P, White IR. Multiple imputation by chained equations (MICE): implementation in Stata. *J Stat Softw* 2011;45:1-20.
52. Rubin DB. Multiple imputation for nonresponse in surveys, Vol. 81. Chichester: Wiley, 2004.
53. Mistry S, Harrison JR, Smith DJ et al. The use of polygenic risk scores to identify phenotypes associated with genetic risk of schizophrenia: systematic review. *Schizophr Res* 2018;197:2-8.
54. Van Os J, Rutten BP, Poulton R. Gene-environment interactions in schizophrenia: review of epidemiological findings and future directions. *Schizophr Bull* 2008;34:1066-82.
55. Modinos G, Iyegbe C, Prata D et al. Molecular genetic gene-environment studies using candidate genes in schizophrenia: a systematic review. *Schizophr Res* 2013;150:356-65.
56. Trotta A, Iyegbe C, Di Forti M et al. Interplay between schizophrenia polygenic risk score and childhood adversity in first-presentation psychotic disorder: a pilot study. *PLoS One* 2016;11:e0163319.
57. Ursini G, Punzi G, Chen Q et al. Convergence of placenta biology and genetic risk for schizophrenia. *Nat Med* 2018;24:792-801.
58. Pries LK, Klingenberg B, Menne-Lothmann C et al. Interaction between polygenic liability for schizophrenia and childhood adversity influences dai-

- ly-life emotional dysregulation and subtle psychosis expression. Submitted for publication.
59. French L, Gray C, Leonard G et al. Early cannabis use, polygenic risk score for schizophrenia and brain maturation in adolescence. *JAMA Psychiatry* 2015;72:1002-11.
 60. Schmidt-Kastner R, Van Os J, Esquivel G et al. An environmental analysis of genes associated with schizophrenia: hypoxia and vascular factors as interacting elements in the neurodevelopmental model. *Mol Psychiatry* 2012;17:1194-205.
 61. Binder EB. Understanding gene x early adversity interactions: possibilities for insight in the biology of psychiatric disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2017;267:183-5.
 62. Radhakrishnan R, Kaser M, Guloksuz S. The link between the immune system, environment, and psychosis. *Schizophr Bull* 2017;43:693-7.
 63. Ritz BR, Chatterjee N, Garcia-Closas M et al. Lessons learned from past gene-environment interaction successes. *Am J Epidemiol* 2017;186:778-86.
 64. Guloksuz S, van Os J, Rutten BP. The exposome paradigm and the complexities of environmental research in psychiatry. *JAMA Psychiatry* 2018;75:985-6.
 65. Pingault J-B, O'Reilly PF, Schoeler T et al. Using genetic data to strengthen causal inference in observational research. *Nat Rev Genet* 2018;19:566-80.
 66. 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.

DOI:10.1002/wps.20629

La eficacia específica de síntomas de medicación antidepresiva frente a terapia cognitiva conductual en el tratamiento de la depresión: resultados de un metanálisis de datos de pacientes individuales

Lynn Boschloo^{1,2}, Ella Bekhuis², Erica S. Weitz¹, Mirjam Reijnders¹, Robert J. DeRubeis³, Sona Dimidjian⁴, David L. Dunner⁵, Boadie W. Dunlop⁶, Ulrich Hegerl⁷, Steven D. Hollon⁸, Robin B. Jarrett⁹, Sidney H. Kennedy¹⁰, Jeanne Miranda¹¹, David C. Mohr¹², Anne D. Simons¹³, Gordon Parker¹⁴, Frank Petrak¹⁵, Stephan Herpertz¹⁵, Lena C. Quilty^{10,16}, A. John Rush¹⁷⁻¹⁹, Zindel V. Segal²⁰, Jeffrey R. Vittengl²¹, Robert A. Schoevers², Pim Cuijpers¹

¹Department of Clinical, Neuro and Developmental Psychology, Amsterdam Public Health Research Institute, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands; ²Department of Psychiatry and Interdisciplinary Center Psychopathology and Emotion Regulation (ICPE), University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands; ³Department of Psychology, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA; ⁴Department of Psychology and Neuroscience, University of Colorado, Boulder, CO, USA; ⁵Center for Anxiety and Depression, Mercer Island, Washington, WA, USA; ⁶Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA, USA; ⁷Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Leipzig, Leipzig, Germany; ⁸Department of Psychology, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA; ⁹Department of Psychiatry, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA; ¹⁰Department of Psychiatry, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; ¹¹Health Services Research Center, Neuropsychiatric Institute, University of California, Los Angeles, CA, USA; ¹²Center for Behavioral Intervention Technologies, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, IL, USA; ¹³Department of Psychology, University of Notre Dame, Notre Dame, IN, USA; ¹⁴School of Psychiatry, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia; ¹⁵Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, LWL-University Clinic Bochum, Ruhr University Bochum, Bochum, Germany; ¹⁶Campbell Family Mental Health Research Institute, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, ON, Canada; ¹⁷Duke-National University of Singapore Graduate Medical School, Singapore; ¹⁸Department of Psychiatry, Duke Medical School, Durham, NC, USA; ¹⁹Texas Tech University Health Sciences Center, Permian Basin, TX, USA; ²⁰Department of Psychology, University of Toronto Scarborough, Toronto, ON, Canada; ²¹Department of Psychology, Truman State University, Kirksville, MO, USA

Un metanálisis reciente de datos de pacientes individuales demostró que la medicación antidepresiva es un poco más eficaz que la terapia cognitiva conductual (CBT) para reducir la gravedad de la depresión general en pacientes con un trastorno depresivo definido según la DSM. Utilizamos una actualización de esta serie de datos, basada en 17 estudios clínicos aleatorizados, para examinar con más detalle la eficacia comparativa de medicación antidepresiva frente a CBT, centrándonos en síntomas individualmente depresivos según se evalúan con la Escala de Hamilton para Evaluación de la Depresión de 17 apartados. Cinco síntomas (es decir, “depresión del estado de ánimo”, “sentimientos de culpa”, “pensamientos suicidas”, “ansiedad psíquica” y “síntomas somáticos generales”) mostraron mejoras más considerables en la condición de medicación en comparación con la condición de CBT (las magnitudes de efecto fluctuaron de 0,13 a 0,16), mientras que no hubo diferencias para los otros 12 síntomas. Además, las técnicas de estimación en red revelaron que todos los efectos, excepto el de “depresión del estado de ánimo”, fueron directos y no se pudieron explicar por alguno de los otros efectos directos o indirectos del tratamiento. Los análisis exploradores demostraron que la información sobre la eficacia específica de síntomas podría ayudar a identificar a pacientes que, con base en sus síntomas previos al tratamiento, probablemente se benefician más de la medicación antidepresiva que de la CBT (magnitud de efecto de 0,30) por contraposición a aquellos en quienes ambos tratamientos probablemente tengan la misma eficacia. En general, nuestra estrategia orientada a síntomas dio lugar a una evaluación más minuciosa de la eficacia de la medicación antidepresiva con respecto a la CBT y muestra potencial en la “psiquiatría de precisión”.

Palabras clave: Depresión, medicación antidepresiva, terapia cognitiva conductual, síntomas depresivos, depresión del estado de ánimo, sentimientos de culpa, pensamientos suicidas, ansiedad psíquica, síntomas somáticos generales, psiquiatría de precisión

(Boschloo L, Bekhuis E, Weitz ES et al. The symptom-specific efficacy of antidepressant medication vs. cognitive behavioral therapy in the treatment of depression: results from an individual patient data meta-analysis. World Psychiatry 2019;18:183–191)

Estudios previos han demostrado una y otra vez que la medicación antidepresiva lo mismo que la terapia cognitiva conductual (CBT) son tratamientos de fase aguda eficaces para la depresión¹⁻³. Metanálisis tradicionales indicaron que su eficacia es equivalente⁴, mientras que un metanálisis reciente de datos de pacientes individuales (IPDMA) demostró que la medicación antidepresiva es un poco más eficaz que la CBT⁵.

IPDMA es una técnica relativamente nueva en el campo de la salud mental que tiene la ventaja de utilizar datos burdos más que desenlaces combinados como en los metanálisis habituales⁶. Esto da lugar a mayor potencia estadística y brinda la oportunidad no solo de detectar efectos de tratamiento relativamente pequeños, sino también evaluar la eficacia del tratamiento con más detalle.

Estudios clínicos aleatorizados (RCT) sobre la eficacia comparativa de medicación antidepresiva frente a CBT se han centrado

principalmente en cambios en la gravedad de la depresión general, y resultados relacionados como las tasas de respuesta y remisión. Las escalas para evaluar la gravedad de la depresión suelen ser multifactoriales⁷⁻¹⁰, y algunos RCT han demostrado que estas subescalas difieren en su respuesta a medicación antidepresiva frente a CBT⁷⁻⁹.

Fried et al¹⁰ demostraron, no obstante, que la estructura multifactorial de varias escalas de depresión de uso común no es estable en el transcurso del tiempo y, en consecuencia, las puntuaciones en escalas o subescalas pueden ser inadecuadas como criterios de valoración. Por consiguiente, sería importante utilizar datos de un IPDMA, con su potencia estadística sustancial, para evaluar con más detalle la eficacia comparativa de medicación antidepresiva frente a CBT, es decir, centrándose en síntomas individuales¹¹⁻¹³.

Una ventaja adicional de la atención en los síntomas individuales es que podría ayudar para generar hipótesis respecto a meca-

nismos operativos diferenciales de tratamiento. Nuestro grupo fue el primero en aplicar técnicas de estimación en red en la investigación sobre eficacia de tratamiento, informando que la medicación antidepresiva auxiliar, en relación con solo psicoterapia, estuvo directamente relacionada con mejoras más considerables en cinco síntomas específicos (es decir, efectos del tratamiento directo), que después se relacionaron con más mejoría en otros dos síntomas (es decir efectos de tratamiento indirectos)¹³. La medicación complementaria no tuvo efectos, ni de manera directa ni indirecta, en otros nueve síntomas. Dado que las técnicas de estimación en red permiten identificar los patrones complejos en los cuales se relacionan las mejorías de los síntomas, tienen un gran potencial para esclarecer los procesos que tienen lugar durante el tratamiento.

Una evaluación detallada de la eficacia comparativa específica de síntomas que tiene la medicación antidepresiva frente a CBT sería importante, pues podría informar a los clínicos con más precisión sobre la opción de tratamiento preferida para pacientes deprimidos en general. Esto es útil sobre todo porque los síntomas difieren en su relevancia clínica; por ejemplo, un efecto sobre “pensamiento suicida” sería más relevante que un efecto sobre “pérdida de peso”.

Los hallazgos podrían también ayudar a identificar pacientes que, con base en su sintomatología previa al tratamiento, se beneficiarían más de un tratamiento en relación con el otro. Es decir, pacientes que padecen principalmente síntomas que son afectados por un tratamiento tal vez se beneficiarían más de ese tratamiento que los que principalmente padecen otros síntomas. Por consiguiente, un interés en los síntomas individuales también sería un paso importante en la “psiquiatría de precisión”.

A nuestro entender, este es el primer IPDMA que se centra en síntomas individuales en una evaluación más detallada de la eficacia comparativa de medicación antidepresiva frente a CBT en el tratamiento de la depresión. En un segundo paso, utilizamos técnicas de estimación en red para evaluar si los efectos identificados eran directos o indirectos. En tercer lugar, queríamos explorar si la información sobre los efectos específicos de síntomas que tiene la medicación antidepresiva frente a CBT podría ayudar a identificar a los pacientes que, con base en su sintomatología previa al tratamiento, probablemente se beneficien más de un tratamiento que de otro.

MÉTODOS

Muestra

Nuestro punto de partida fue un IPDMA reciente que incluyó datos de pacientes individuales que participaron en RCT que comparan directamente medicación antidepresiva frente a CBT⁵. Solo se incluyeron estudios en que participaron pacientes ambulatorios con un diagnóstico primario de un trastorno depresivo conforme a los criterios de DSM-II, DSM-III o DSM-IV (trastorno depresivo mayor o distimia), según se estableció mediante una entrevista diagnóstica estandarizada. Además, fue necesario que la CBT se manualizara y utilizara reestructuración cognitiva como el principal componente del tratamiento. Se excluyeron estudios centrados en pacientes remitidos o que incluyeron pacientes menores de 18 años. No se excluyeron estudios que reclutaron pacientes con trastornos médicos generales concomitantes y no se aplicaron restricciones de idioma.

Se identificaron 24 estudios para el IPDMA. Se invitó a los autores a través de correo electrónico para que proporcionaran

datos originales de su estudio. Si los autores no respondían a la petición después de un mes, se enviaba un mensaje de correo electrónico y se hacía lo posible por contactar a los coautores. No fue posible establecer contacto con coautores de cuatro estudios y los autores de otros cuatro estudios ya no tenían acceso a los datos. De los 16 estudios restantes, en 14¹⁴⁻²⁷ se utilizó la Escala de Hamilton para Evaluación de la Depresión (HAM-D) a fin de evaluar síntomas depresivos y se incluyeron en los análisis actuales (responsables de 1.472 pacientes). Se añadieron tres estudios²⁸⁻³⁰ (responsables de 384 pacientes) como una actualización de la serie de datos.

De los 1.856 pacientes incluidos, 843 (45,4%) fueron aleatorizados a CBT y 1.013 (54,6%) a medicación antidepresiva (es decir, varios estudios tuvieron condiciones de medicación de doble magnitud). En total, 1.513 (81,5%) tenían datos completos previos a tratamiento acerca de todos los síntomas depresivos individuales, sin diferencia entre medicación antidepresiva y CBT (82,0% frente a 80,9%, $p=0,53$). De los pacientes con datos completos previos a tratamiento, 1.070 (70,7%) tuvieron datos completos posteriores al tratamiento en todos los apartados individuales y constituyeron la muestra para nuestros análisis. Un poco más de pacientes tenían datos incompletos posteriores al tratamiento en la condición de medicación en relación con la condición de CBT (31,4% frente a 26,7%), $p=0,04$).

Evaluación de sintomatología depresiva

Los síntomas depresivos individuales se evaluaron mediante apartados separados de la HAM-D de 17 apartados³¹, antes y después del tratamiento (es decir, 8-20 semanas después de la evaluación previa al tratamiento). La HAM-D consta de 17 apartados, que se califican de 0 a 4 (apartados 1-3, 7-11, 15-16) o 0 a 2 (apartados 4-6, 12-14, 17). Escogimos la HAM-D para la evaluación de los síntomas depresivos individuales, pues este fue el instrumento utilizado con más frecuencia en estudios sobre la eficacia comparativa de antidepresivos frente a CBT. La gravedad de la depresión general se calculó mediante la suma de todos los apartados en HAM-D.

Análisis estadístico

Todos los análisis que no eran en red se llevaron a cabo utilizando el programa informático SPSS (versión 24). Primeramente, se compararon características iniciales entre pacientes en la condición de medicación frente a la de CBT utilizando estadísticas de la χ^2 para variables categoriales (es decir, género y contexto de reclutamiento) y pruebas de la t de muestras independientes para las variables continuas (es decir, edad, momento de la evaluación después del tratamiento, gravedad de la depresión general y puntuaciones en síntomas depresivos individuales). Luego se llevaron a cabo pruebas de la t para datos emparejados con el fin de comparar puntuaciones de síntomas posteriores a tratamiento con previas a tratamiento para la medicación y la CBT por separado. Se llevaron a cabo pruebas de t de muestras independientes para determinar si las puntuaciones de cambio de síntomas individuales diferían entre las dos condiciones de tratamiento.

Como un análisis de sensibilidad, repetimos las pruebas anteriores en una serie de datos ($N=1.513$) en la cual las puntuaciones de cambio de pacientes con puntuaciones de síntomas posteriores a tratamiento faltantes se imputaron utilizando imputación múltiple,

considerando como variables predictivas puntuaciones de síntomas iniciales y características sociodemográficas.

En un siguiente paso, se utilizó software estadístico R (versión 3.3.3) para estimar una red que incluyera condición de tratamiento (medicación frente a CBT) y cambios en síntomas depresivos individuales. Puesto que esto combina una variable dicotómica (condición de tratamiento) con variables continuas (puntuaciones de cambio), se estimó la red con el paquete *mgm*³² utilizando un modelo gráfico mixto. Este paquete utiliza el paquete *glmnet*³³ para adaptar modelos lineales generalizados penalizados a fin de llevar a cabo la selección circundante³⁴. Se utilizó paquete *qgraph*³⁵ para visualizar la red.

En esta red, una conexión directa entre la condición de tratamiento y un cambio en un síntoma específico indica un efecto directo específico de síntoma, que es independiente de los efectos específicos de síntoma sobre otros síntomas. Si se conecta la condición de tratamiento con un síntoma específico a través de uno o más cambios en otros síntomas, se puede interpretar como un efecto indirecto específico de síntoma.

Como un análisis de sensibilidad, estimamos redes que incluyen cambios en síntomas individuales para medicación antidepresiva y CBT por separado. Se utilizó la prueba de comparación de red de paquete³⁶ para evaluar si diferían las redes.

Por último, exploramos si era posible identificar a los pacientes que tenían probabilidades de beneficiarse más de un tratamiento que de otro. Esperábamos que los pacientes que padecían principalmente síntomas afectados por un tratamiento se beneficiarían más del tratamiento que pacientes que padecían principalmente otros síntomas. Para evaluar esto, se calcularon dos medidas de gravedad específicas, con base en la suma simple de puntuaciones en los síntomas previos a tratamiento que: a) eran afectados significativamente por un tratamiento en relación con el otro; y b) eran menos afectados por una condición de tratamiento en relación con la otra. Esperábamos que el efecto de la condición de tratamiento sobre la gravedad de la depresión general sería más considerable en pacientes con puntuaciones más altas en la primera medida de gravedad específica, pero no en pacientes con puntuaciones más altas en la segunda medida de gravedad específica.

RESULTADOS

Características iniciales

De los 1.070 pacientes incluidos, 500 recibieron CBT y 570 recibieron medicación antidepresiva. Pacientes en las dos condiciones no fueron diferentes en algunas de las características sociodemográficas y del estudio, excepto por el contexto de reclutamiento. Además, no se observaron diferencias significativas con respecto a la gravedad inicial de la depresión general o algunos de los síntomas depresivos individuales (Tabla 1).

Eficacia comparativa específica de síntoma de medicación antidepresiva frente a CBT

Aunque la gravedad de la depresión general mejoró significativamente en las dos condiciones de tratamiento ($p < 0,001$ para ambas), esta mejoría fue significativamente un poco más considerable para la medicación antidepresiva que para CBT (d de Cohen=0,15) (Tabla 2). Todos los síntomas individuales también

mostraron mejorías significativas en ambas condiciones (todos los valores de $p \leq 0,01$ para CBT e $\leq 0,04$ para la medicación antidepresiva), pero se encontraron diferencias significativas entre las dos condiciones solo para los síntomas “depresión del estado de ánimo”, “sentimientos de culpa”, “pensamientos suicidas”, “ansiedad psíquica” y “síntomas somáticos generales”. Estos síntomas mostraron mejorías más importantes con medicación que con CBT, aunque las magnitudes de efecto fueron pequeñas (la d de Cohen fluctuó de 0,13 a 0,16). No se encontraron efectos significativos de la condición de tratamiento para los otros doce síntomas.

Los resultados del análisis de sensibilidad basado en la serie de datos imputados fueron similares; los valores de p fueron algo diferentes, pero las mejoras entre las condiciones se mantuvieron equivalentes.

Efectos directos e indirectos específicos de síntoma de medicación antidepresiva frente a CBT

Para proporcionar más información sobre efectos directos e indirectos específicos de síntomas de medicación antidepresiva frente a CBT, se estimó una red que incluyó condición de tratamiento y cambios de síntomas individuales (Figura 1). Los efectos específicos de síntomas previamente identificados sobre “sentimientos de culpa”, “sentimientos suicidas”, ansiedad psíquica” y “síntomas somáticos generales” fueron, al menos parcialmente, directos, lo que indica que las mayores mejoras para los antidepresivos en relación con CBT no se pudieron explicar del todo por alguno de los otros efectos específicos de síntoma, directos o indirectos.

El efecto específico de síntoma previamente identificado sobre la “depresión del estado de ánimo” fue completamente indirecto, lo que indica que las mejorías en los cuatro síntomas que fueron afectados directamente por la medicación en relación con la CBT, dieron lugar, tanto de manera directa como indirecta, a una mejora más considerable en la “depresión del estado de ánimo”.

Los análisis de sensibilidad demostraron que las dos redes incluían cambios en los 17 síntomas individuales no fueron diferentes para la medicación antidepresiva frente a CBT ($p = 0,77$ para conectividad global, y todos los valores de p corregida con el método de Holm-Bonferroni $\geq 0,95$ para conexiones individuales).

Identificación de pacientes que se benefician más de medicación antidepresiva en relación con CBT

Por último, exploramos si era posible identificar a los pacientes, con base en su sintomatología previa al tratamiento, que se beneficiarían más con la medicación antidepresiva que con CBT. Se calculó una medida de gravedad específica previa a tratamiento con base en los cinco síntomas que fueron significativamente afectados por la medicación en relación con CBT. Como era de esperar, solo los pacientes con las puntuaciones más altas en esta medida mejoraron significativamente más con los antidepresivos que con CBT (d de Cohen=0,30; véase Figura 2).

Como una comparación, se calculó otra medida de gravedad específica con base en los cinco síntomas que respondieron menos a la medicación antidepresiva que a la CBT (es decir, “agitación”, “ansiedad somática”, “síntomas genitales”, “pérdida de peso” e “introspección”; todos efectos no significativos), que solo se correlacionó débilmente con la primera medida de gravedad ($r = 0,23$). Como era de esperar, pacientes con las puntuaciones más altas en

Tabla 1 Características de muestra

	Condición ADM (N=570)	Condición CBT (N=500)	<i>p</i>
Género (% de mujeres)	67,0	68,8	0,53
Edad al inicio (años, media±DE)	39,8±12,7	40,0±12,6	0,85
Contexto de reclutamiento (%)			<0,001
Población	29,1	18,6	
Clínica	51,2	59,2	
Ambos	19,6	22,2	
Momento de evaluación después de tratamiento (semanas, media±DE)	13,2±3,1	13,3±3,1	0,44
Gravedad de depresión general (puntuación total en HAM-D, media±DE)	18,6±4,8	18,3±4,5	0,30
Puntuaciones en HAM-D para síntomas individuales (media±DE)			
Depresión del ánimo	2,2±0,8	2,2±0,8	0,64
Sentimientos de culpa	1,6±0,9	1,6±0,9	0,25
Sentimientos suicidas	0,8±1,0	0,7±0,9	0,14
Insomnio nocturno temprano	1,0±0,9	1,0±0,9	0,36
Insomnio nocturno medio	1,1±0,8	1,1±0,8	0,57
Insomnio matutino temprano	0,8±0,8	0,7±0,8	0,34
Trabajo y actividades	2,4±0,9	2,3±0,9	0,15
Retraso	0,5±0,7	0,6±0,7	0,38
Agitación	0,7±0,9	0,7±1,0	0,22
Ansiedad psíquica	1,7±0,9	1,7±0,9	0,65
Ansiedad somática	1,6±0,9	1,6±0,9	0,73
Síntomas digestivos	0,6±0,7	0,5±0,7	0,18
Síntomas somáticos generales	1,4±0,6	1,5±0,6	0,38
Síntomas genitales	1,2±0,8	1,1±0,8	0,31
Hipocondría	0,6±0,8	0,7±0,8	0,16
Pérdida de peso	0,3±0,6	0,3±0,6	0,26
Introspección	0,1±0,4	0,1±0,3	0,33

ADM, medicación antidepresiva; CBT, terapia cognitiva conductual; HAM-D, Escala de Hamilton para Evaluación de la Depresión.

esta medida no mostraron mejoras significativamente más importantes para la medicación antidepresiva en relación con CBT, pero, resulta interesante, los pacientes con las puntuaciones más bajas sí lo hicieron (*d* de Cohen=0,33, véase Figura 3).

DISCUSIÓN

Hallazgos principales

A nuestro entender, este estudio es el primer IPDMA que toma en cuenta síntomas depresivos individuales en la comparación de la eficacia de medicación antidepresiva frente a CBT. Cinco síntomas (es decir, “depresión del estado de ánimo”, “sentimientos de culpa”, “sentimientos suicidas”, “ansiedad psíquica” y “síntomas somáticos generales”) mostraron mejorías más considerables en la medicación en relación con la condición CBT, mientras que no se observaron diferencias para los otros doce síntomas. Las técnicas de estimación en red revelaron que todos los efectos fueron directos, con excepción del efecto indirecto sobre “depresión del estado de ánimo”. Nuestros hallazgos indican además que la información

sobre la eficacia específica de síntomas pudiera ayudar a identificar a estos pacientes, con base en sus síntomas previos al tratamiento, quienes probablemente se beneficien más de medicación antidepresiva que de CBT.

Eficacia específica de síntomas de la medicación antidepresiva frente a CBT

Weitz et al⁵ recientemente demostraron que la medicación antidepresiva era un poco más eficaz para mejorar la gravedad de la depresión general que la CBT. Esta conclusión no solo fue confirmada por nuestro IPDMA actualizado, sino también ampliada al proporcionar información detallada sobre eficacia específica de síntomas. Dado que el efecto sobre la gravedad de la depresión general fue pequeño (magnitud de efecto de 0,15), no es sorprendente que los cinco efectos específicos de síntomas identificados también fueran pequeños (magnitudes de efecto que fluctuaban de 0,13 a 0,16).

Sin embargo, los efectos pequeños no son infrecuentes en estudios sobre la eficacia comparativa de tratamientos. Dada la soli-

Tabla 2 Mejoría de la sintomatología depresiva en la condición de ADM frente a la de CBT

	Condición de ADM (N=570)	Condición de CBT (N=500)	p	d de Cohen
Gravedad de la depresión general (puntuación total en HAM-D, media±DE)	10,49±6,84	9,43±6,87	0,01	,15
Puntuaciones en HAM-D para síntomas individuales (media±DE)				
Depresión del estado de ánimo	1,43±1,11	1,28±1,19	0,03	,13
Sentimientos de culpa	0,99±1,14	0,82±1,05	0,02	,16
Pensamientos suicidas	0,60±1,04	0,44±0,97	0,007	,16
Insomnio nocturno temprano	0,52±0,95	0,49±1,00	0,56	,03
Insomnio nocturno medio	0,50±1,02	0,45±0,95	0,39	,05
Insomnio matutino temprano	0,38±0,98	0,29±0,96	0,13	,09
Trabajo y actividades	1,53±1,29	1,39±1,33	0,08	,11
Retraso	0,40±0,67	0,36±0,76	0,32	,06
Agitación	0,35±0,97	0,37±0,97	0,68	-,02
Ansiedad psíquica	1,00±1,09	0,85±1,17	0,03	,13
Ansiedad somática	0,68±1,10	0,69±1,16	0,88	-,01
Síntomas digestivos	0,32±0,78	0,29±0,71	0,47	,04
Síntomas somáticos generales	0,75±0,92	0,64±0,83	0,05	,13
Síntomas genitales	0,55±0,94	0,57±0,98	0,77	-,02
Hipocondría	0,29±0,84	0,32±0,94	0,67	-,03
Pérdida de peso	0,15±0,69	0,15±0,66	0,91	-,00
Introspección	0,04±0,40	0,04±0,40	0,78	-,00

ADM, medicación antidepressiva; CBT, terapia cognitiva conductual; HAM-D, Escala de Hamilton para Evaluación de la Depresión.

dez de los hallazgos así como la relevancia clínica de los efectos específicos de síntomas identificados (sobre todo el efecto sobre “pensamientos suicidas”), consideramos que no sería prudente ignorar los efectos beneficiosos de la medicación antidepressiva en relación con CBT.

A nuestro entender, en ningún RCT previo se ha analizado una amplia gama de síntomas depresivos individuales al comparar la eficacia de medicación antidepressiva frente a CBT, pero en algunos se han considerado subescalas con base en combinaciones de síntomas⁷⁻⁹. En ninguno de estos estudios se han encontrado diferencias en la eficacia sobre síntomas cognitivos y afectivos⁷⁻⁹, aunque en dos se identificaron efectos a corto plazo que desaparecieron en una etapa subsiguiente⁷⁻⁸.

Una explicación para los efectos específicos de síntoma identificados en nuestro estudio podría ser el empleo de IPDMA que, con su sustancial potencia estadística, permite detectar efectos relativamente pequeños. Además, la estrategia de combinar síntomas para informar puntuaciones de subescala puede haber ocultado respuestas diferenciales a nivel de síntomas individuales. Fournier et al⁹ encontraron, por ejemplo, que no había diferencias entre la terapia cognitiva y los antidepressivos en la subescala de “estado de ánimo”, que incorpora síntomas que diferían (es decir, “depresión del estado de ánimo”) y que no diferían (es decir, “trabajo y actividades” y “retraso”) entre las condiciones de tratamiento en nuestro estudio. Esta combinación de hallazgos subraya la importancia de suficiente potencia estadística y también como un interés en síntomas individuales en la investigación sobre la eficacia del tratamiento.

Aunque Fournier et al no observaron ninguna diferencia en subescalas de síntomas cognitivos y afectivos, encontraron que la

terapia cognitiva era más eficaz que la indicación para mejorar los síntomas atípicos-vegetativos⁹. Otros análisis demostraron que este efecto solo se presentó para hipersomnia, pero no para hiperexia. Es importante señalar que estos dos síntomas vegetativos atípicos no se incluyeron en la HAM-D de 17 apartados y, por tanto, no se consideraron como variables en nuestro estudio.

Consideramos que sería importante para estudios futuros tomar en cuenta también los síntomas atípicos y vegetativos así como otros síntomas clínicamente relevantes (por ejemplo, síntomas de ansiedad o problemas de alcohol). Además, sería interesante considerar otras variables que son clínicamente relevantes, como diversos aspectos de la calidad de vida o el funcionamiento cotidiano, a fin de proporcionar una evaluación más minuciosa de las opciones de tratamiento.

Efectos directos e indirectos específicos de síntomas de medicación antidepressiva frente a CBT

En nuestro estudio se utilizaron técnicas de estimación en red para esclarecer los mecanismos de cambios durante el tratamiento. Estos análisis revelaron que cuatro de los cinco efectos específicos de síntoma fueron directos (es decir, “sentimientos de culpa”, “pensamientos suicidas”, “ansiedad psíquica” y “síntomas somáticos generales”) y, por consiguiente, fueron independientes de cualesquiera de los otros efectos directos o indirectos específicos de síntoma de la medicación antidepressiva en relación con CBT. El efecto sobre “depresión del estado de ánimo” fue indirecto, lo que indica que la mayor mejoría solo se presentó en pacientes que

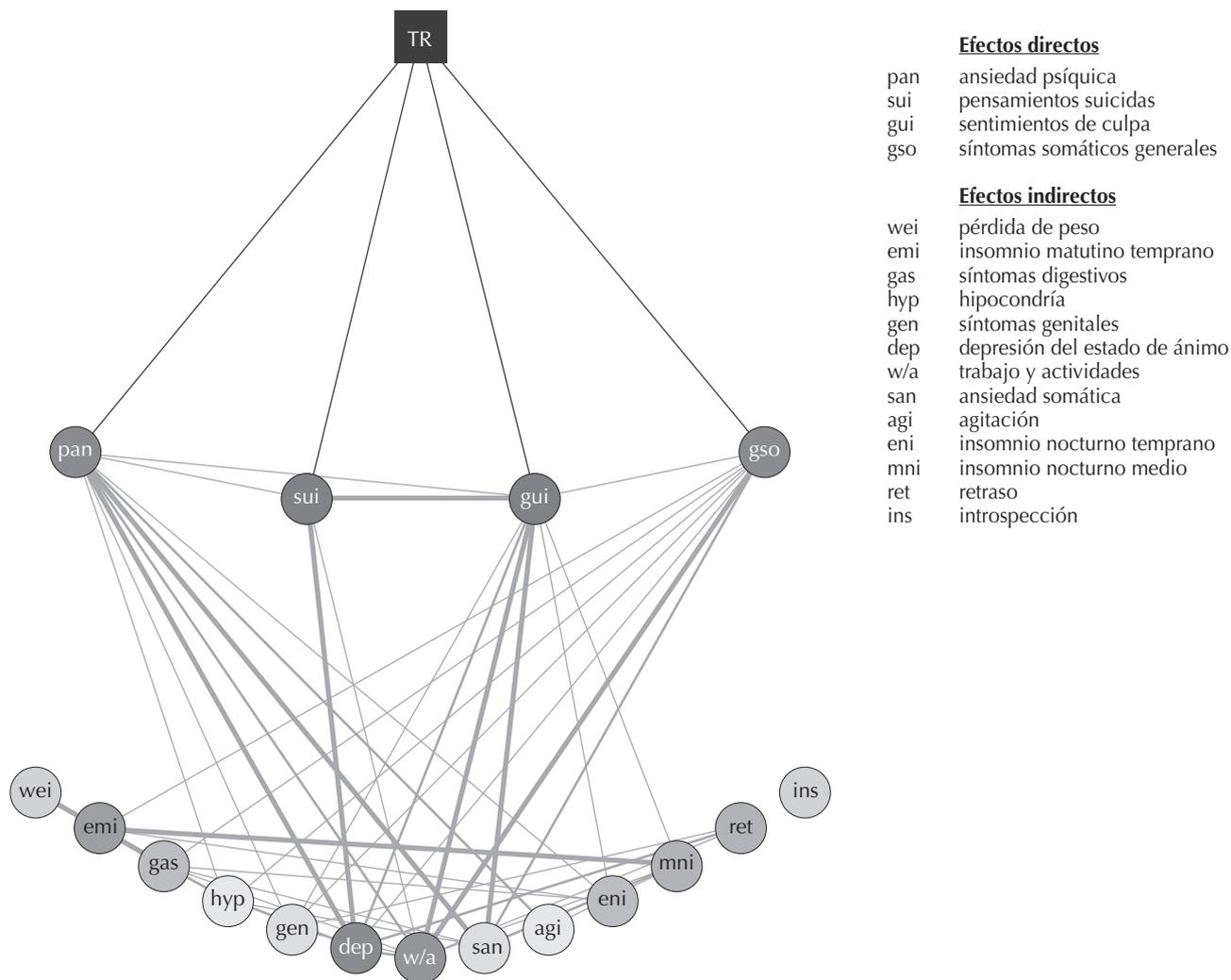


Figura 1 Efectos directos e indirectos específicos de síntoma de medicación antidepresiva (ADM) frente a terapia cognitiva conductual (CBT). El tipo de tratamiento se representa con el cuadro (TR) y los síntomas individuales como círculos. Las líneas negras indican conexiones directas entre condición de tratamiento y mejoría en síntomas individuales (es decir, efectos directos del tratamiento), mientras que las líneas grises indican conexiones entre mejoría de síntomas individuales (es decir, posibles efectos indirectos del tratamiento). Las líneas más gruesas representan conexiones más potentes. Los círculos más oscuros representan efectos más potentes de ADM sobre CBT. La red se presenta en $\gamma=0,25$.

también mostraron mejoría más importante en otros síntomas en la condición de medicación en comparación con CBT. Sin embargo, es importante señalar que las estimaciones en red emplean técnicas de regularización que establecen conexiones débiles a cero y, por tanto, identifican en forma conservadora las conexiones más relevantes. Esto implica que, en realidad, la medicación antidepresiva puede tener un efecto directo débil sobre “depresión del estado de ánimo” y, por consiguiente, este efecto no sería del todo indirecto. Lo mismo podría ocurrir para otras conexiones en la red. Las estimaciones en red, por tanto, no pretenden evaluar formalmente la mediación, sino esclarecer los patrones en los cuales la mejoría de los síntomas se relaciona y se puede utilizar para generar hipótesis.

La red reveló además que las mejoras en los síntomas estuvieron relacionadas en patrones muy complejos, con conexiones que por lo general fueron intuitivamente plausibles. Por ejemplo, es fácil imaginarse que los pacientes que refirieron menos depresión del estado de ánimo después del tratamiento a menudo también refirieron menos problemas con el trabajo y las actividades, mien-

tras que los que informaron menos síntomas digestivos a menudo comunicaron menos pérdida de peso. Resulta interesante que las redes fueron similares para las dos condiciones de tratamiento, lo que indica que, independientemente de la modalidad terapéutica, los pacientes tienden a referir las mismas mejorías simultáneas de los síntomas. Así, la única diferencia entre las condiciones de tratamiento radica en la magnitud de la mejoría de los cinco síntomas que fueron específicamente afectados por la medicación antidepresiva en comparación con CBT.

Aunque nuestros hallazgos demuestran potencial para generar hipótesis relacionadas con los mecanismos de cambio durante el tratamiento, es importante destacar que los cambios en los síntomas fueron evaluados en forma simultánea y, por consiguiente, se mantienen desconocidas las relaciones temporales entre ellos. Para analizar la dinámica real de los síntomas en el curso del tiempo, sería más apropiado utilizar datos del método de muestreo de experiencia, lo que incluye múltiples evaluaciones con intervalos de tiempo breves³⁷. Para tal investigación, sería útil también considerar

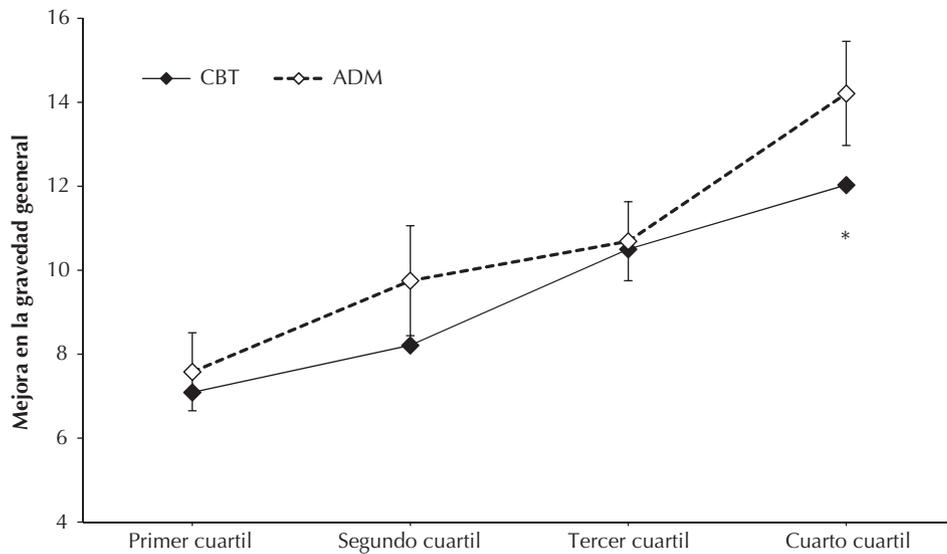


Figura 2 Estratificación basada en puntuaciones crecientes en un indicador de gravedad específico previo a tratamiento calculado sumando los cinco síntomas que respondieron más a medicación antidepresiva (ADM) que a terapia conductiva conductual (CBT). **d* de Cohen=0,30.

otras variables clínicamente relevantes, lo mismo que factores que al parecer desempeñan un papel en los mecanismos de acción del tratamiento, como la alianza terapéutica o el apoyo social.

Identificación de pacientes que se benefician más de medicación antidepresiva que de CBT

Nuestros hallazgos demuestran que, en general, la medicación antidepresiva fue más eficaz que CBT para mejorar “depresión de ánimo”, “sentimientos de culpa”, “pensamientos suicidas”, “ansiedad psíquica” y “síntomas somáticos generales” (las magnitudes de efecto fluctuaron de 0,13 a 0,16). Esto indica que los pacientes que

padecen principalmente estos cinco síntomas se beneficiarían más de depresión antidepresiva que de CBT, lo cual fue respaldado por nuestros análisis exploradores. Solo pacientes con las puntuaciones más altas en estos cinco síntomas mostraron mejorías significativa y sustancialmente más importantes en la gravedad de la depresión general tras la medicación en comparación con CBT (magnitud de efecto de 0,30). En cambio, los antidepresivos y la CBT fueron igualmente eficaces en pacientes con puntuaciones más bajas en estos síntomas. En consecuencia, nuestros hallazgos pueden ser un paso importante en “psiquiatría de precisión”, ya que pueden apoyar a los profesionales clínicos de manera más precisa sobre la opción de tratamiento preferida con base en los síntomas previos al tratamiento previo de un paciente.

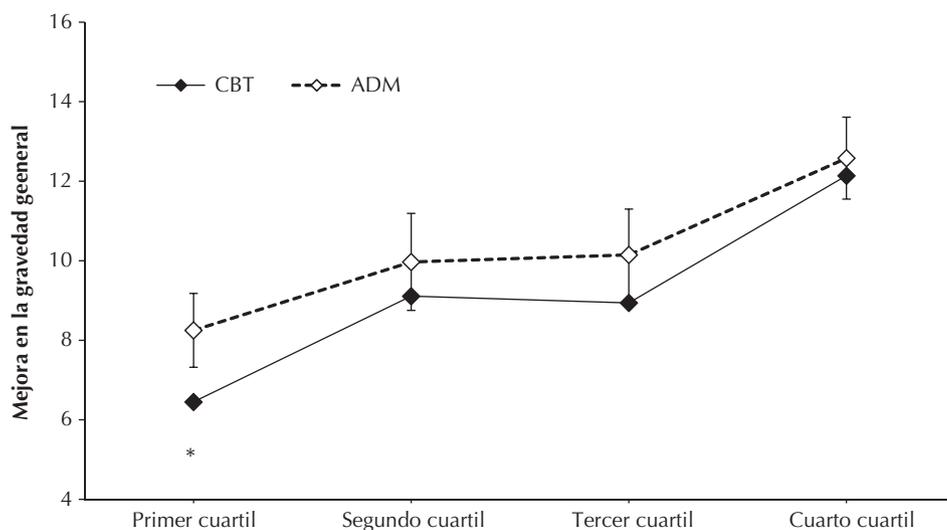


Figura 3 Estratificación basada en puntuaciones crecientes en un indicador de gravedad específica previa a tratamiento calculado sumando los cinco síntomas que respondieron menos a medicación antidepresiva (ADM) que a terapia cognitiva conductual (CBT). **d* de Cohen=0,33

Fortalezas y limitaciones

Las fortalezas del presente estudio fueron que utilizamos datos de un IPDMA actualizado, lo que nos permitió evaluar la eficacia del tratamiento con más detalle al centrarnos en síntomas individuales. Aunque en varios estudios se han utilizado técnicas de análisis en red para examinar las relaciones entre síntomas depresivos en un determinado momento³⁸⁻⁴¹, fuimos los primeros en aplicar estas técnicas a los cambios de los síntomas en el curso del tiempo para distinguir efectos directos e indirectos del tratamiento¹³.

Sin embargo, la atención a los síntomas también conlleva dificultades. Por ejemplo, algunos estudios han demostrado que la fiabilidad entre evaluadores de varios apartados de la HAM-D fue insatisfactoria⁴², mientras que otros fueron más positivos⁴³. Por tanto, se necesita más investigación sobre la fiabilidad y la validez de evaluar síntomas individuales, sobre todo como una medida de la eficacia del tratamiento. Además, el número de categorías de respuesta en la HAM-D difiere entre los síntomas. La sensibilidad para detectar cambios en la gravedad de los síntomas puede ser mayor para los síntomas con más categorías de respuesta y esto pudiera explicar el hecho de que en general, los efectos específicos de síntoma más importantes en nuestro estudio, lo mismo que en el estudio de Hieronymus et al¹², se observaron para los síntomas con más categorías de respuesta.

Los apartados de la HAM-D comprenden un alcance relativamente estrecho de posibles desenlaces y, por tanto, sería útil también considerar otras variables que son clínicamente relevantes. También sería interesante considerar otras opciones de tratamiento y diferenciar entre tipos de medicación antidepressiva, pues se sabe que tienen diferentes efectos secundarios⁴⁴.

CONCLUSIONES

Nuestro estudio demostró que la medicación antidepressiva era más eficaz que la CBT para mejorar cinco, pero no otros doce síntomas depresivos. Aunque los efectos en cinco síntomas específicos fueron pequeños (magnitudes de efecto de 0,13 y 0,16), los síntomas específicos, como “pensamiento suicida”, fueron todos clínicamente relevantes y, por tanto, no sería prudente ignorarlos. Además, análisis exploradores señalaron que esta información podría ser útil en “psiquiatría de precisión”: basándose en la sintomatología de los pacientes antes del tratamiento, fue posible identificar a los que tenían probabilidades de beneficiarse más de medicación antidepressiva que de CBT (magnitud de efecto de 0,30) y a aquellos en los que ambos tratamientos tendrían la misma eficacia.

Consideramos que tal estrategia orientada a síntomas será un avance en la investigación sobre la eficacia del tratamiento y alentamos firmemente a otros investigadores a adoptar este método en estudios sobre otras opciones de tratamiento o considerar otras variables.

BIBLIOGRAFÍA

- Mulrow CD, Williams JW Jr, Chiquette E et al. Efficacy of newer medications for treating depression in primary care patients. *Am J Med* 2000;108:54-64.
- Churchill R, Hunot V, Corney R et al. A systematic review of controlled trials of the effectiveness and cost-effectiveness of brief psychological treatments for depression. *Health Technol Assess* 2001;5:1-173.
- Butler AC, Chapman JE, Forman EM et al. The empirical status of cognitive-behavioral therapy: a review of meta-analyses. *Clin Psychol Rev* 2006;26:17-31.
- Cuijpers P, Berking M, Andersson G et al. A meta-analysis of cognitive-behavioural therapy for adult depression, alone and in comparison with other treatments. *Can J Psychiatry* 2013;58:376-85.
- Weitz ES, Hollon SD, Twisk J et al. Baseline depression severity as a moderator of depression outcomes between cognitive behavioral therapy versus pharmacotherapy. An individual patient data meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2015;72:1102-9.
- Riley RD, Lambert PC, Abo-Zaid G. Meta-analysis of individual participant data: rationale, conduct, and reporting. *BMJ* 2010;340:c221.
- Stewart JG, Harkness KL. Symptom specificity in the acute treatment of Major Depressive Disorder: a re-analysis of the treatment of Depression Collaborative Research Program. *J Affect Disord* 2012;137:87-97.
- Dunlop BW, Cole SP, Nemeroff CB et al. Differential change on depressive symptom factors with antidepressant medication and cognitive behavior therapy for major depressive disorder. *J Affect Disord* 2018;229:111-9.
- Fournier JC, De Rubeis RJ, Hollon SD et al. Differential change in specific depressive symptoms during antidepressant medication or cognitive therapy. *Behav Res Ther* 2013;51:392-8.
- Fried EI, Van Borkulo CD, Epskamp S et al. Measuring depression over time ... or not? Lack of unidimensionality and longitudinal measurement invariance in four common rating scales of depression. *Psychol Assess* 2016;28:1354-67.
- Fried EI, Boschloo L, Van Borkulo CD et al. Consistent superiority of selective serotonin reuptake inhibitors over placebo in reducing depressed mood in patients with major depression. *Front Psychiatry* 2015;6:117.
- Hieronymus F, Emilsson JF, Nilsson S et al. Consistent superiority of selective serotonin reuptake inhibitors over placebo in reducing depressed mood in patients with major depression. *Mol Psychiatry* 2016;21:523-30.
- Bekhuis E, Schoevers RA, De Boer MK et al. Symptom-specific effects of psychotherapy versus combined therapy in the treatment of mild to moderate depression: a network approach. *Psychother Psychosom* 2018; 87:121-3.
- Mohr DC, Boudewyn AC, Goodkin DE et al. Comparative outcomes for individual cognitive-behavior therapy, supportive-expressive group psychotherapy, and sertraline for the treatment of depression in multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol* 2001;69:942-9.
- Hegerl U, Hautzinger M, Mergl R et al. Effects of pharmacotherapy and psychotherapy in depressed primary-care patients: a randomized, controlled trial including a patients' choice arm. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13:31-44.
- Jarrett RB, Schaffer M, McIntire D et al. Treatment of atypical depression with cognitive therapy or phenelzine: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:431-7.
- DeRubeis RJ, Hollon SD, Amsterdam JD et al. Cognitive therapy vs medications in the treatment of moderate to severe depression. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:409-16.
- Elkin I, Shea MT, Watkins JT et al. National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program: general effectiveness of treatments. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:971-82.
- Rush AJ, Beck AT, Kovacs M et al. Comparative efficacy of cognitive therapy and pharmacotherapy in the treatment of depressed outpatients. *Cogn Ther Res* 1977;1:17-37.
- Miranda J, Chung JY, Green BL et al. Treating depression in predominantly low-income young minority women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:57-65.
- Hollon SD, DeRubeis RJ, Evans MD et al. Cognitive therapy and pharmacotherapy for depression: singly and in combination. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:774-81.
- Kennedy SH, Konarski JZ, Segal ZV et al. Differences in brain glucose metabolism between responders to CBT and venlafaxine in a 16-week randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 2007;164:778-88.
- Dunlop BW, Kelley ME, Mletzko TC et al. Depression beliefs, treatment preference, and outcomes in a randomized trial for major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 2012;46:375-81.
- Segal ZV, Kennedy S, Gemar M et al. Cognitive reactivity to sad mood provocation and the prediction of depressive relapse. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:749-55.
- Murphy GE, Simons AD, Wetzel RD et al. Cognitive therapy and pharmacotherapy: singly and together in the treatment of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:33-41.
- Dunner DL, Schmalzing KB, Hendrickson H et al. Cognitive therapy versus fluoxetine in the treatment of dysthymic disorder. *Depression* 1996;4: 34-41.
- Dimidjian S, Hollon SD, Dobson KS et al. Randomized trial of behavioral activation, cognitive therapy, and antidepressant medication in the acute treatment of adults with major depression. *J Consult Clin Psychol* 2006;74: 658-70.

28. Parker G, Blanch B, Paterson A et al. The superiority of antidepressant medication to cognitive behavior therapy in melancholic depressed patients: a 12-week single-blind randomized study. *Acta Psychiatr Scand* 2013;128: 271-81.
29. Petrak F, Herpertz S, Albus C et al. Study Protocol of the Diabetes and Depression Study (DAD): a multi-center randomized trial to compare the efficacy of a diabetes-specific cognitive behavioral group therapy versus sertraline in patients with major depression and poorly controlled diabetes mellitus. *BMC Psychiatry* 2013;13:206.
30. Quilty LC, Dozois DJ, Lobo DS et al. Cognitive structure and processing during cognitive behavioral therapy vs. pharmacotherapy for depression. *Int J Cogn Ther* 2014;7:235-50.
31. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
32. Haslbeck JMB, Waldorp LJ. mgm: estimating time-varying mixed graphical models in high-dimensional data. Submitted for publication.
33. Friedman J, Hastie T, Tibshirani R. Regularization paths for generalized linear models via coordinate descent. *J Stat Softw* 2010;33:1-22.
34. Meinshausen N, Bühlmann P. High-dimensional graphs and variable selection with the Lasso. *Ann Statist* 2006;34:1436-62.
35. Epskamp S, Cramer AOJ, Waldorp LJ et al. qgraph: network visualizations of relationships in psychometric data. *J Stat Softw* 2012;48:1-18.
36. Van Borkulo CD. Network comparison test: permutation-based test of differences in strength of networks. <https://github.com/cvborkulo/Network-ComparisonTest>.
37. Snippe E, Viechtbauer W, Geschwind N et al. The impact of treatments for depression on the dynamic network structure of mental states: two randomized controlled trials. *Sci Rep* 2017;7:46523.
38. Bekhuis E, Schoevers RA, van Borkulo CD. The network structure of major depressive disorder, generalized anxiety disorder and somatic symptomatology. *Psychol Med* 2016;46:2989-98.
39. Boschloo L, Van Borkulo CD, Borsboom D et al. A prospective study on how symptoms in a network predict the onset of depression. *Psychother Psychosom* 2016;85:183-4.
40. Boschloo L, Van Borkulo CD, Rhemtula M et al. The network structure of symptoms of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. *PLoS One* 2015;10:e0137621.
41. Kendler KS, Aggen SH, Flint J et al. The centrality of DSM and non-DSM depressive symptoms in Han Chinese women with major depression. *J Affect Disord* 2018;227:739-44.
42. Cicchetti DV, Prusoff BA. Reliability of depression and associated clinical symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:987-90.
43. Morriss R, Leese M, Chatwin J et al. Inter-rater reliability of the Hamilton Depression Rating Scale as a diagnostic and outcome measure of depression in primary care. *J Affect Disord* 2008;111:204-13.
44. Entsuah R, Schaffer M, Zhang J. A critical examination of the sensitivity of unidimensional subscales derived from the Hamilton Depression Rating Scale to antidepressant drug effects. *J Psychiatr Res* 2002;36:437-48.

DOI:10.1002/wps.20630

Psiquiatría transdiagnóstica: un análisis sistemático

Paolo Fusar-Poli¹⁻³, Marco Solmi^{1,4}, Natascia Brondino³, Cathy Davies¹, Chungil Chae⁵, Pierluigi Politi³, Stefan Borgwardt⁶, Stephen M. Lawrie⁷, Josef Parnas⁸, Philip McGuire^{2,9,10}

¹ Early Psychosis: Interventions and Clinical-detection (EPIC) Lab, Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK; ²OASIS Service, South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK; ³Department of Brain and Behavioral Sciences, University of Pavia, Pavia, Italy; ⁴Neuroscience Department, Psychiatry Unit, University of Padua, Padua, Italy; ⁵Applied Cognitive Science Lab, Department of Information Science and Technology, Pennsylvania State University, University Park, PA, USA; ⁶Department of Psychiatry, University of Basel, Basel, Switzerland; ⁷Division of Psychiatry, University of Edinburgh, Edinburgh, UK; ⁸Center for Subjectivity Research, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; ⁹Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK; ¹⁰National Institute for Health Research Maudsley Biomedical Research Centre, South London y Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK

La utilidad de la clasificación psiquiátrica actual, que está basada en diagnósticos categoriales conforme a criterios de ICD/DSM, sigue siendo cuestionable. Se ha planteado una alternativa promisorio como la estrategia "transdiagnóstica". Se pretende que esta incluye dos o más diagnósticos categóricos existentes y va más allá de ellos, para mejorar la forma en que clasificamos y tratamos los trastornos mentales. En este análisis sistemático se explora si la investigación transdiagnóstica autodefinida cumple tales expectativas altas. Se llevó a cabo una búsqueda de la literatura de múltiples pasos en Web of Science de acuerdo con un protocolo a priori, para identificar todos los estudios que utilizaban la palabra "transdiagnóstico" en su título, hasta el 5 de mayo de 2018. Se extrajeron variables empíricas que indexaban características centrales, complementadas por un análisis bibliométrico y conceptual. Se incluyó un total de 111 estudios. En la mayor parte de los estudios se investigaron intervenciones seguidas de procesos de cognición y psicológicos, así como temas neurocientíficos. Sus muestras fluctuaron de 15 a 91.199 (mediana de 148) participantes, con una media de edad de 10 a más de 60 (mediana de 33) años. Hubo varias incongruencias metodológicas relacionadas con la definición de la norma de referencia (diagnósticos de DSM/ICD), de las medidas de desenlaces y de la estrategia transdiagnóstica. La calidad de los estudios en general fue baja y solo algunos hallazgos se reprodujeron en forma externa. La mayoría de los estudios evaluaban manifestaciones transdiagnósticas que representaban diferentes diagnósticos y solo en algunos se evaluaban nuevos sistemas de clasificación además de los diagnósticos existentes. Aproximadamente una quinta parte de los estudios no eran siquiera transdiagnósticos, pues investigaban síntomas y no trastornos, un trastorno único o porque no contaban con información diagnóstica. El análisis bibliométrico reveló que la investigación transdiagnóstica en gran parte restringía su atención a trastornos de ansiedad y depresivos. El análisis conceptual demostró que la investigación transdiagnóstica está fundamentada más en redescubrimientos que en verdaderas innovaciones, y que es afectada por algunos sesgos conceptuales. Hasta la fecha, las estrategias diagnósticas no han proporcionado un cambio de paradigma creíble que pueda afectar la clasificación y la atención clínica. Aquí se proponen recomendaciones "transdiagnósticas" prácticas que sirvan de guía para la investigación futura en este campo.

Palabras clave: Transdiagnóstico, diagnóstico, clasificación, análisis bibliométrico, análisis conceptual, ansiedad, depresión, psicosis, recomendaciones

(Fusar-Poli P, Solmi M, Brondino N et al. Transdiagnostic psychiatry: a systematic review. *World Psychiatry* 2019;18:192–207)

El diagnóstico, que es la aplicación médica del proceso de clasificación, ubicuo en la ciencia, ha sido la piedra angular del conocimiento clínico y la práctica modernos¹. El diagnóstico en psiquiatría comenzó en Europa a finales del siglo XVII fundamentado en sistemas que clasificaban especies animales y vegetales como parte de otras ciencias naturales². La nosología psiquiátrica, tradicionalmente representada por la ICD y el DSM (norma de referencia), se basa en diagnósticos categóricos que están entrelazados con las dicotomías clínicas clave que caracterizan el campo de la medicina clínica (por ejemplo, tratar o no tratar)^{3,4}.

Desde su origen, la nosología psiquiátrica siempre ha estado bajo fuego. Esto está documentado por varias líneas de evidencia, que incluyen dos números recientes de esta revista científica^{3,5}. Aunque las categorías diagnósticas actuales han demostrado fiabilidad moderada a casi perfecta⁶, su utilidad se ha mantenido cuestionable⁷.

Se ha planteado un camino promisorio mediante la llamada estrategia transdiagnóstica. El prefijo "trans" proviene del latín y puede significar a través (por ejemplo, transatlántico) o más allá (por ejemplo, trascender)⁸. Por consiguiente, cabe esperar que un enfoque transdiagnóstico represente diagnósticos categóricos existentes y vaya más allá de ellos, para producir un mejor sistema de clasificación, en comparación con la norma ideal existente.

Las estrategias transdiagnósticas se originaron en teorías cognitivo-conductuales y tratamientos de los trastornos de la conducta alimentaria^{9,10}, que luego se extendieron a ansiedad¹¹⁻¹³ y trastornos

de depresivos¹⁴. La fundamentación transdiagnóstica inicial se apalancó en dos puntos centrales: a) estos trastornos comparten procesos etiológicos y de mantenimiento comunes^{9,10,13,15} así como manifestaciones cognitivo-afectivas, interpersonales y conductuales^{9,10,15} (por ejemplo, el factor latente de psicopatología general –factor p¹⁶), y b) el número siempre creciente de manuales de tratamiento específicos de trastorno es un obstáculo para la implementación de tratamientos cognitivo-conductuales^{10,13,15}.

La justificación para ampliar el paradigma transdiagnóstico a ansiedad y trastornos depresivos incluyó un punto adicional que originalmente no se reconoció¹⁰: c) las intervenciones específicas de trastorno se basan en categorías diagnósticas heterogéneas y prestan relativamente escasa atención a la comorbilidad, que es considerable¹⁵.

La investigación transdiagnóstica tiene como propósito resolver estas limitaciones para introducir un método nuevo que pudiera mejorar la forma en que clasificamos, formulamos, tratamos y prevenimos¹⁵ los trastornos mentales. Por consiguiente, alejarse de un enfoque diagnóstico único hacia una conceptualización transdiagnóstica y tratamiento de los trastornos mentales sería un cambio de paradigma importante¹⁵. Recientemente, los enfoques diagnósticos han sido apoyados por otros paradigmas que son aplicables a diferentes trastornos mentales, como la iniciativa de criterios de dominios de investigación (RDoC)¹⁷ y el modelo de estadificación clínica¹⁸. Sin embargo, en la actualidad no está claro si la investigación transdiagnóstica cumple tales expectativas altas para

proporcionar un cambio de paradigma radical que repercuta en la clasificación y la atención clínica.

Para resolver este problema, presentamos aquí un amplio análisis sistemático de la investigación transdiagnóstica en psiquiatría. Evaluamos de manera sistemática la literatura transdiagnóstica tomando en cuenta diversas variables empíricas que indexan características centrales así como deficiencias potenciales. Un análisis bibliométrico y conceptual complementa los hallazgos empíricos, junto con recomendaciones prácticas que sirvan de guía para la investigación futura en este campo.

MÉTODOS

El protocolo apegado a PRISMA¹⁹ en este estudio fue registrado en PROSPERO (CRD42018108613).

Estrategia de investigación, criterios de selección y extracción de datos

Se llevó a cabo una búsqueda en la literatura mediante múltiples pasos. Primeramente, realizamos búsquedas sistemáticas en la Web of Science (que incluye Web of Science Core Collection, BIOSIS Citation Index, KCI-Korean Journal Database, MEDLINE, Russian Science Citation Index y SciELO Citation Index) hasta el 5 de mayo de 2018, sin restricciones de idioma o fecha de publicación. Se utilizó la palabra clave “transdiagnóstico”, filtrando para la categoría “psiquiatría” a través de la función de categorías de Web of Science. En segundo lugar, realizamos una búsqueda de las listas de referencias de los artículos identificados. En tercer lugar, los resúmenes identificados durante este proceso fueron luego evaluados y se inspeccionaron artículos de texto completo tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.

La búsqueda de la literatura, la selección de estudios y la extracción de datos fueron realizadas por dos autores (MS, NB) de manera independiente. Durante todas las etapas, en caso de desacuerdo, se llegó a un consenso a través de la discusión con un tercer autor (PFP).

Los estudios fueron elegibles para inclusión cuando se cumplieron los siguientes criterios: a) artículos individuales originales, sin restricción al diseño del estudio (lo que incluyó estudios intervencionales y observacionales) o tema; b) un interés claro y principal en un enfoque transdiagnóstico, demostrado mediante el empleo de la palabra “transdiagnóstico” en el título.

Los criterios de inclusión fueron: a) análisis, metanálisis, protocolos de estudio, resúmenes y cualesquiera otros datos no originales; b) falta de un interés principal claro en enfoques transdiagnósticos, según se definieron antes; y c) estudios con menos de diez participantes²⁰.

Variables descriptivas

Para cada estudio, extrajimos variables descriptivas relacionadas con: a) información general, b) definición de criterios diagnósticos de referencia, c) criterios de valoración, d) definición de enfoque transdiagnóstico y e) evaluación de calidad.

Las variables de información general fueron: primer autor y año de publicación, dominio de estudio (clasificación, tratamiento, predicción clínica, neurociencia, cognición y procesos psicológicos);

diseño de estudio (observacional, intervencional no controlado, intervencional controlado); tipo de diseño (transversal, longitudinal, no aleatorizado, aleatorizado); tamaño de muestra total (combinación total de participantes reclutados al inicio, incluyendo muestras no clínicas); y media de edad (o rango de edad).

Las variables relativas a la definición de los criterios diagnósticos de referencia fueron: si el estudio explícitamente reconocía el tipo de referencia utilizado (DSM o ICD, cualquier versión); el tipo específico de diagnósticos primarios de trastornos mentales y sus códigos de ICD o DSM específicos; la presentación de cualquier otro trastorno clínico definida por cada estudio individual; la existencia de una muestra no clínica (por ejemplo, controles sanos) el número total de trastornos mentales según ICD/DSM investigados en el estudio; el número total de espectros diagnósticos (definidos de acuerdo con los bloques diagnósticos de la ICD-10: orgánicos, que incluyen trastornos mentales sintomáticos; trastornos mentales y conductuales debidos a uso de sustancias psicoactivas; esquizofrenia; trastornos esquizotípicos y delirantes; trastornos del estado de ánimo (afectivo), trastornos neuróticos, relacionados con estrés y somatomorfos; síndromes conductuales asociados a alteraciones fisiológicas y factores físicos; trastornos de la personalidad y la conducta del adulto; retraso mental; trastornos del desarrollo psicológico; trastornos conductuales y emocionales con inicio que por lo general ocurre en la infancia y la adolescencia; trastornos mentales no específicos); y el tipo de instrumento psicométrico utilizado para definir la norma de referencia.

Las variables relativas a los criterios de valoración fueron: si el criterio principal de valoración del estudio fue reconocido claramente en el manuscrito; el tipo específico de instrumentos empleados para definirlo; y el número total de criterios principales de valoración.

Las variables relativas al enfoque transdiagnóstico fueron: la definición exacta del constructo transdiagnóstico según la proporción cada estudio; el número de constructos transdiagnósticos (simples o múltiples)²¹; si el constructo transdiagnóstico era descriptivo (un constructo que está presente en múltiples trastornos, sin tomar en cuenta cómo o por qué²²) o mecanicista (un constructo que puede reflejar un mecanismo fisiológico, neurobiológico o funcional subyacente²²); si el constructo se relacionó causalmente con el desenlace (para descartar la posibilidad de que un constructo pudiera ser solo epifenomenal²¹); si el constructo transdiagnóstico estuvo presente en todas las condiciones y espectros clínicos (proceso transdiagnóstico general) y en cuántos de ellos. También extrajimos el tipo de análisis estadístico utilizado para evaluar el constructo transdiagnóstico; si hubo una evaluación estadística formal de la repercusión del enfoque transdiagnóstico en comparación con el enfoque de diagnóstico específico; y los resultados de tal prueba.

La evaluación de la calidad se realizó registrando si se había contado con un protocolo *a priori*, si la financiación fue proporcionada por la industria y si los hallazgos centrales se habían reproducido externamente en una muestra independiente.

Análisis

Se utilizaron las variables descriptivas para llevar a cabo diferentes tipos de análisis.

En primer lugar, las estadísticas y los datos sumarios descriptivos (es decir, frecuencias, medias/medianas, rangos) de las variables anteriores fueron presentadas de manera descriptiva en el texto y en las tablas informativas.

En segundo lugar, cada estudio fue evaluado tomando en cuenta los criterios introducidos por Mansell et al²¹ para definir enfoques transdiagnósticos en psiquiatría: a) existencia de una población clínica, b) presentación de por lo menos cuatro diferentes trastornos mentales, c) existencia de una muestra no clínica, y d) demostración del constructo transdiagnóstico en todos los trastornos mentales investigados.

En tercer lugar, la definición conceptual del método transdiagnóstico se desmanteló en forma empírica. El principal objetivo fue explorar el grado en el cual cada estrategia transdiagnóstica se relacionaba con el sistema existente de categorías diagnósticas. Como se indicó en la Figura 1, la estrategia transdiagnóstica más simple –definida como “a través de diagnósticos”– fue comparar entre sí diferentes diagnósticos categoriales según criterios de ICD/DSM, para evaluar sus límites diagnósticos y manifestaciones aplicables a varios trastornos. El modelo a través de diagnósticos podía consistir en un espectro diagnóstico, múltiples espectros o muestras no clínicas, incluidos también individuos sanos. Una estrategia más detallada implicó la definición de nuevos constructos similares a diagnóstico, por ejemplo basados en biotipos o tipos clínicos, y luego evaluar la interrelación de estos constructos recién definidos considerando la norma de referencia. Estos enfoques se denominaron “más allá de diagnósticos”, pues utilizaban información estándar de diagnósticos según ICD/DSM pero iban más allá de la misma, para evaluar nuevos constructos diagnósticos. Cuando los estudios no encajaban dentro de alguna de las dos categorías anteriores, se describía el método específico.

En cuarto lugar, llevamos a cabo un análisis bibliométrico utilizando la lista de trastornos mentales de ICD/DSM específicos que se analizaron en cada estudio (cuando estuvo disponible). Estos datos fueron luego cargados en el software R y depurados con los paquetes Bibliometrix y TM. Los datos procesados fueron luego cargados en Software Gephi para generar el mapa de red de los trastornos mentales específicos según ICD/DSM investigados mediante la investigación transdiagnóstica. Cada nodo indicaba un trastorno mental específico, y el tamaño del nodo reflejaba cuantas diferentes conexiones (frecuencia) con los demás nodos había. El grosor de los bordes reflejó el número de conexiones entre un par

de nodos/trastornos mentales. Para fines gráficos, se descartaron los nodos que tenían frecuencia de ≤ 6 y el número de conexiones concomitantes ≤ 3 .

RESULTADOS

Estudios identificados

La búsqueda en la literatura permitió identificar 627 posibles registros que fueron tamizados basándose en la lectura del título y el resumen. De estos, 239 se consideraron elegibles para la evaluación completa. En esta etapa, se excluyeron otros 128 estudios, quedando una muestra de 111 estudios, que representó la base de datos final para el presente análisis sistemático (Figura 2).

Características de estudios transdiagnósticos en psiquiatría

Información general

El primer estudio, publicado en 2004 por Norton et al¹¹, abordó los efectos de una intervención psicológica transdiagnóstica para diferentes tipos de trastornos por ansiedad. Desde entonces, hubo un estudio publicado en 2006, seis en 2008, cuatro en 2009, seis en 2012, seis en 2013, trece en 2014, once en 2015, dieciocho en 2016, treinta y cuatro en 2017 y once hasta mayo de 2018.

La mayor parte de los estudios (45%) investigaban intervenciones (de las cuales 50% eran controladas, 48% no controladas²³⁻⁴⁶ y 2% no estaban claras⁴⁷). Menos de la mitad (46%)^{11,43,48-68} de los estudios intervencionales fueron aleatorizados. Todos los estudios intervencionales se centraban en trastornos neuróticos, relacionados con estrés y somatomorfos o trastornos del estado de ánimo (afectivos), mientras que raras veces investigaron otros trastornos mentales (Tabla 1).

Los procesos de cognición y psicológicos fueron el segundo tema más frecuente (28%), siguiéndoles temas neurocientíficos (13%). Las clasificaciones y los estudios de predicción fueron más

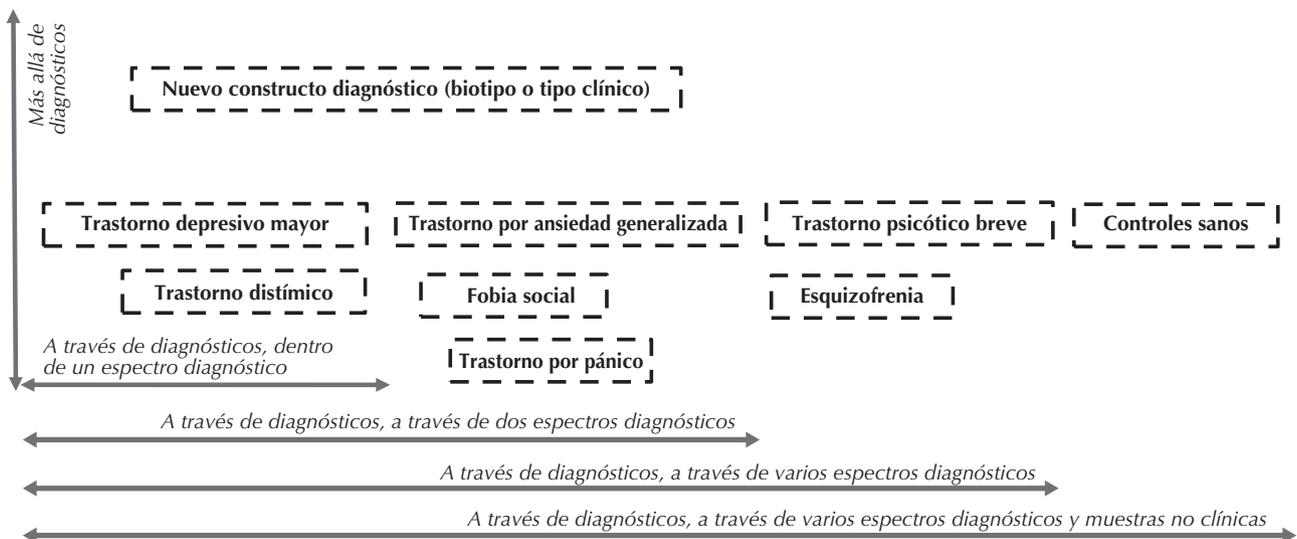


Figura 1. Clasificación conceptual de enfoques transdiagnósticos más ampliamente empleados en psiquiatría, con algunos ejemplos diagnósticos prototípicos.

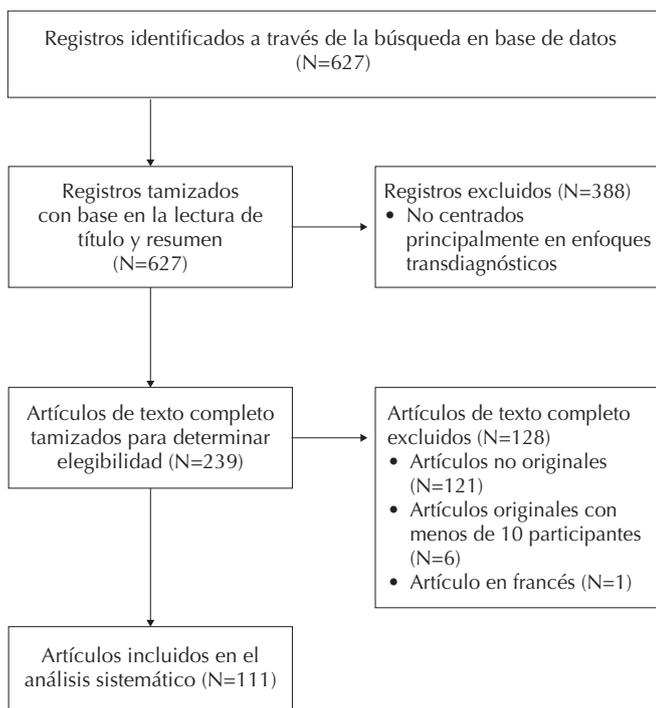


Figura 2. Identificación y selección de estudio (organigrama PRISMA)

infrecuentes (4% y 10%, respectivamente) (Tabla 1).

Una gran parte de los estudios no intervencionales (79%) fueron transversales, y solo 21%⁶⁹⁻⁸¹ longitudinales. Hubo una gran variabilidad en el tamaño de muestra de los estudios, fluctuando desde 15 participantes en el más pequeño⁴² hasta 91.199 en el más grande⁷³ (mediana: 148 participantes). La media de edad de individuos (cuando estuvo disponible) fluctuó de 10⁴⁴ a más de 60²³ (mediana: 33 años).

Definición de los criterios diagnósticos de referencia

Una proporción sustancial (27%) de los estudios^{24,29,36,40,48,49,64,69-71,73,78,80,82-98} no reconoció el empleo de alguna entrevista psicométrica para establecer sus diagnósticos de referencia. En varios estudios (16%)^{29,34,54,70,71,78,82,83,85-88,92,93,95,97,99,100} no se hizo alusión a un manual diagnóstico de referencia, pero se conjeturó sobre beneficios comparativos del enfoque transdiagnóstico con respecto a diagnósticos específicos^{29,71}.

En algunos estudios se comunicaron diagnósticos no existentes (por ejemplo, trastorno bipolar II con manifestaciones psicóticas del DSM-IV-TR⁸⁴) o incorrectos (por ejemplo, tendencia suicida³⁴, abuso/dependencia de marihuana^{76,101}, psicosis esquizofrenóide de inicio tardío¹⁰⁰, trastorno por ansiedad social y fobia social como dos trastornos diferentes del DSM-IV¹⁰¹). En algunos estudios se incluyó la ansiedad por la salud dentro de los trastornos mentales, definiéndose de manera confusa como no relacionada con un diagnóstico específico⁹⁰, como hipocondría²³ o como “ansiedad basada en la salud predominante en individuos con trastornos por ansiedad acerca de enfermedades y trastornos de síntomas somáticos”⁷⁹⁰.

En un estudio intervencional se afirmó que ni siquiera se estableció un diagnóstico en los participantes⁸⁸. El estudio abordó este problema simplemente señalando que “hubiera sido informativo

saber los diagnósticos de los pacientes”⁸⁸, planteando inquietudes sobre los tratamientos innecesarios o excesivos en esta muestra¹⁰².

En algunos estudios se utilizaron diagnósticos comórbidos (por contraposición a primarios) para validar el constructo transdiagnóstico^{50,52,56,59-63,99,103}. En cerca de un tercio de los estudios (28%)^{34,36,54,69,70,72,74,75,82,85,87,89,104-107}, los límites entre diagnósticos primarios y secundarios no fueron del todo claros.

Así mismo, hubo alguna confusión entre la medición de síntomas por contraposición a trastornos categóricos. Esto se debió principalmente al uso de mediciones continuas que no se tradujeron en categóricas diagnósticas de ICD/DSM mediante el uso de umbrales *a priori*⁸³. En tres estudios se midieron apartados relacionados con DSM en muestras no clínicas sin aplicar umbrales para establecer la captación de categorías diagnósticas específicas^{86,90,91}. Los resultados aquí fueron interpretados en el contexto de la literatura orientada a trastornos⁹¹, argumentando que los hallazgos se relacionaron con diagnósticos categoriales específicos^{86,90}. Estos estudios al mismo tiempo reconocieron un enfoque transdiagnóstico en su título –al igual que cualquier otro estudio incluido en el presente análisis– y “la falta de medidas diagnósticas” en el propio estudio⁹¹.

En un estudio intervencional en que no se utilizaron umbrales para definir el trastorno por estrés postraumático se concluyó que el tratamiento de la ansiedad era mejor que el tratamiento del trastorno categorico²⁹. En otro estudio intervencional en que se midieron síntomas pero no trastornos se concluyó de manera tautológica que la posible ventaja de las intervenciones transdiagnósticas fue una menor necesidad de evaluaciones basadas en trastorno⁸⁸. Algunos estudios aplicaron umbrales pero finalmente no los utilizaron para sus análisis principales^{48,94}.

A menudo en los estudios no se especifica los tipos de trastornos mentales precisos según ICD/DSM que se investigaron, sino que solo se alude a los dominios generales de trastornos psicóticos^{34,106}, trastornos inducidos por sustancias^{28,34,108}, trastornos por ansiedad^{23,28,54,88,93,104}, trastornos afectivos^{23,28,48,49,54,64,88,93}, o trastornos afectivos y por ansiedad^{54,93}. Casi nunca se refirieron los códigos diagnósticos de ICD/DSM específicos.

El número de trastornos mentales primarios investigados por cada estudio fue muy variable y en general relativamente bajo, fluctuando desde ninguna evidencia de trastornos mentales siquiera (13% de los estudios)^{24,29,70,78,82,85-88,90-92,95,97} y un trastorno mental (8% de los estudios)^{50,59-63,96,109,110}, hasta 353 trastornos mentales⁷³ (mediana: cuatro trastornos mentales por estudio). Asimismo, el número de espectros diagnósticos definidos según la ICD fue heterogéneo, fluctuando de cero (12% de estudio)^{29,70,78,82,95-88,90-92,95,97} a diez⁷³ (mediana: un espectro) por estudio. El estudio transdiagnóstico más extenso publicado hasta la fecha se basó en un registro electrónico de casos para incluir 353 trastornos mentales agrupados en 10 espectros, que representan todos los trastornos mentales de la ICD-10 con excepción de trastornos mentales orgánicos⁷³. Casi un tercio de los estudios (35%)^{29,40,70,74,76,78,81,82,85-87,90-92,94-98,100,101,103,105-107,111-124} incluyeron al menos una muestra no clínica.

Criterios de valoración

Solo en una minoría (35%) de los estudios^{23-25,32,34-36,40,48,49,51-53,56-62,64,66-68,73,74,83,84,88,100,103,111,112,115,125-128} explícitamente se reconoció su criterio principal de valoración, lo cual suele ser sugestivo de calidad no óptima del estudio. También hubo una gran variabilidad en el número de criterios principales de valoración fluctuando desde uno⁴⁸ hasta trece⁸¹ (mediana: dos medidas) por estudio.

Tabla 1. Estudios incluidos en el análisis sistemático

Estudio	Año	Dominio	Inicio N	Media de edad	Norma de referencia	Constructo transdiagnóstico	Tipo transdiagnóstico	Criterios de Mansell
Van Dijk et al ²³	2018	Tratamiento	53 y 64	>60	DSM-IV-TR	Tratamiento en día psicoterapéutico y tratamiento en día de activación	A través de diagnósticos, a través de espectros	No
Samtani et al ¹⁰⁹	2018	Predicción	183	23	DSM-IV	Pensamiento negativo repetitivo	Intradiagnóstico	No
Pellizzer et al ⁶⁹	2018	Predicción	78	27	DSM-5	Flexibilidad de imagen corporal	A través de diagnósticos, intraespectro	No
Nota y Coles ¹⁰⁴	2018	Neurociencia	52	36	DSM-IV-TR	Pensamiento negativo repetitivo	A través de diagnósticos, a través de espectros	No
McEvoy et al ⁸²	2018	Predicción	2,088	20	NA	Pensamiento negativo repetitivo	Adiagnóstico	No
Grisanzio et al ¹¹¹	2018	Clasificación	420	40	DSM-IV	Subtipos basados en neurocognición, activación cerebral y capacidad funcional	Más allá de diagnósticos	No
Goldschmidt et al ¹²⁵	2018	Clasificación	636	15	DSM-5	Red de síntomas de trastornos de la conducta alimentaria	A través de diagnósticos, intraespectro	No
Dear et al ²⁴	2018	Tratamiento	28	41	DSM-IV	Terapia cognitiva conductual	A través de diagnósticos de salud física y mental	No
Curzio et al ¹²⁹	2018	Procesos de C y P	419	15	DSM-IV-TR	Compulsión alimentaria, restricción dietética, problemas afectivos e interpersonales y perfeccionismo	A través de diagnósticos, intraespectro	No
Ciammidaro et al ¹⁰⁵	2018	Neurociencia	78	22	ICD-10	Reconocimiento facial	A través de diagnósticos, a través de espectros y muestras no clínicas	No
Capobianco et al ⁴⁸	2018	Tratamiento	40	28	DSM-IV	Terapias de meditación metacognitiva y de atención plena	A través de diagnósticos, a través de espectros	No
Zwerenz et al ⁴⁹	2017	Tratamiento	82	40	ICD-10	Intervención de autoayuda psicodinámica basada en web	A través de diagnósticos, a través de espectro	No
Zemestani et al ⁵⁰	2017	Tratamiento	43	23	DSM-IV	Terapia cognitiva conductual	Intradiagnóstico	No
Wigman et al ⁷⁰	2017	Procesos de C y P	293	19	NA	Interconectividad de experiencias psicóticas y afectivas	Adiagnóstico	No
Talkovsky et al ²⁵	2017	Tratamiento	129	33	DSM-IV-TR	Terapia cognitiva conductual de grupo	A través de diagnósticos, intraespectro	No
Talkovsky et al ²⁶	2017	Tratamiento	120	33	DSM-IV-TR	Terapia cognitiva conductual de grupo	A través de diagnósticos, intraespectro	No.
Smith et al ²⁷	2017	Tratamiento	49	33	DSM-IV	Cuestionario de síntomas de ansiedad	A través de diagnósticos, intraespectro	No
Shinn et al ⁷¹	2017	Clasificación	91	21	NA	Servicio clínico	A través de diagnósticos, a través de espectro	No
Sheffield et al ¹¹²	2017	Neurociencia	576	35	DSM-IV	Integridad de red cerebral funcional	A través de diagnósticos, a través de espectros y muestras no clínicas	No
Sharma et al ⁵¹	2017	Tratamiento	63	14	ICD-10	Terapia cognitiva conductual de grupo	A través de diagnósticos de salud física y mental	No
Schroder et al ⁵²	2017	Tratamiento	179	37	DSM-IV	Intervención en internet	A través de diagnósticos, intraespectro	No
Riccardi et al ⁵³	2017	Tratamiento	28	29	DSM-IV	Terapia de eliminación de conducta de falsa seguridad	A través de diagnósticos, intraespectros	No
Platt et al ⁷²	2017	Predicción	4,925	13-18	DSM-IV	Momento de menarquía y factores interiorizantes	A través de diagnósticos, a través de espectros	No
Pitman et al ²⁸	2017	Tratamiento	73	29	DSM-IV	Psicoterapia psicodinámica a corto plazo	A través de diagnósticos, a través de espectros	No

Tabla 1. Estudios incluidos en el análisis sistemático (*continuación*)

Estudio	Año	Dominio	Inicio N	Media de edad	Norma de referencia	Constructo transdiagnóstico	Tipo transdiagnóstico	Criterios de Mansell
Newby et al ⁸³	2017	Tratamiento	2,109	40	DSM-IV	Terapia cognitiva conductual basada en internet	A través de diagnósticos, a través de espectros	No
Maia et al ⁵⁴	2017	Tratamiento	67	>18	DSM-IV, ICD-10	terapia cognitiva conductual	A través de diagnósticos, a través de espectros	No
MacNamara et al ¹¹³	2017	Neurociencia	199	26	DSM-IV	Procesamiento de rostro afectivo	A través de diagnósticos, a través de espectros y muestras no clínicas	No
Lee et al ⁸⁴	2017	Predicción	163	20	DSM-IV-TR	Funcionamiento neuropsicológico	A través de diagnósticos, a través de espectros	No
LeBouthillier y Asmundson ³⁵	2017	Tratamiento	48	33	DSM-5	Ejercicio aeróbico y ejercicio de resistencia	A través de diagnósticos, intraespectros	No
Keil et al ¹¹⁴	2017	Procesos de C y P	108	12	DSM-5	Regulación de emociones	A través de diagnósticos, a través de espectros y muestras no clínicas	No
Jauhar et al ¹¹⁵	2017	Neurociencias	60	24	DSM-IV	Capacidad de síntesis de dopamina	A través de diagnósticos, a través de espectros y muestras no clínicas	No
Hankin et al ⁸⁵	2017	Procesos de C y P	1,125	11	NA	Factores temperamentales y de psicopatología	Adiagnóstico	No
Hamblen et al ²⁹	2017	Tratamiento	342	57	NA	Terapia cognitiva conductual	A través de síntomas	No
Gros et al ³⁰	2017	Tratamiento	16	47	DSM-5	Terapia cognitiva conductual	A través de diagnósticos, a través de espectros	No
Gong et al ¹¹⁶	2017	Neurociencias	272	34	DSM-IV	Conectividad intra-internet	A través de diagnósticos, a través de espectros y muestras no clínicas	No
Gibson et al ⁸⁶	2017	Procesos de C y P	2,342	21	NA	Exposición a eventos de vida traumática	A través de síntomas	No
Fusar-Poli et al ⁷³	2017	Predicción	91,199	33	CAARMS, ICD-10	Modelo de riesgo de transición a psicosis	A través de diagnósticos, a través de espectros	No
Forbush et al ¹²⁶	2017	Clasificación	207	25	DSM-5	Angustia y factores interiorizantes de evitación del temor	Más allá de diagnósticos	No
Feldker et al ¹¹⁷	2017	Neurociencias	134	28	DSM-IV	Respuesta del cerebro a amenaza visual	A través de diagnósticos, intraespectro y muestras no clínicas	Sí
Espejo et al ¹¹⁷	2017	Tratamiento	48	45	DSM-IV	Terapia cognitiva conductual de grupo	A través de diagnósticos, intraespectro	No
Ellard et al ⁵⁶	2017	Tratamiento	29	44	DSM-IV	Terapia cognitiva conductual	A través de diagnósticos, intraespectro	No
Chen et al ¹¹⁸	2017	Neurociencias	60	41	DSM-IV	Densidad de conectividad funcional	A través de diagnósticos, a través de espectros y muestras no clínicas	No
Chasson et al ⁸⁷	2017	Procesos de C y P	3,094	15	NA	Vulnerabilidades emocionales	Adiagnóstico	No
Berger et al ⁵⁷	2017	Tratamiento	139	42	DSM-IV	Terapia cognitiva conductual basada en internet	A través de diagnósticos, intraespectro	No
Barlow et al ⁵⁸	2017	tratamiento	233	31	DSM-IV, DSM-5	Terapia cognitiva conductual	A través de diagnósticos, intraespectros	No
Talkovsky y Norton ³²	2016	Tratamiento	151	33	DSM-IV	Terapia cognitiva conductual de grupo	A través de diagnósticos, intraespectros	No
Sunderland et al ¹¹⁹	2016	Procesos de C y P	8,871	16-85	DSM-IV	Modelo interiorizante de dos factores – dependencia de sustancia	A través de diagnósticos, a través de espectros y muestras no clínicas	No
Stanton et al ¹⁰⁶	2016	Procesos de C y P	299	47	DSM-5	Regulación de emociones y dimensiones de personalidad básica	A través de diagnósticos, a través de espectros y muestras no clínicas	No

Tabla 1. Estudios incluidos en el análisis sistemático (*continuación*)

Estudio	Año	Dominio	Inicio N	Media de edad	Norma de referencia	Constructo transdiagnóstico	Tipo transdiagnóstico	Criterios de Mansell
Sabharwal et al ¹⁰⁸	2016	Neurociencia	82	45	DSM-IV	Medidas conductuales y neurales de memoria de trabajo relacionada con emoción	A través de diagnósticos, a través de espectros	No
Reininghaus et al ¹³⁰	2016	Clasificación	1,168	42	RDoC	Modelo bifactor con dimensiones de psicosis general y específica	Más allá de diagnósticos	No
Philip et al ⁷⁴	2016	Predicción/ neurociencia	46	39	DSM-IV-TR	Conectividad talámica en estrés en la vida temprana	A través de diagnósticos, a través de espectros y muestras no clínicas	No
Morris et al ⁸⁸	2016	Tratamiento	108	41	NA	Intervención psicológica basada en grupo	A través de síntomas	No
McIntosh et al ⁵⁹	2016	Tratamiento	112	35	DSM-IV	Terapia cognitiva conductual	Intradiagnóstico	No
McEvoy y Erceg-Hurn ³³	2016	Tratamiento	256	34	DSM-IV	Intolerancia de incertidumbre	A través de diagnósticos, a través de espectros	No
Kristjánadóttir et al ³⁴	2015	Tratamiento	287	39	DSM-IV, ICD-10	Terapia cognitiva conductual del grupo	A través de diagnósticos, a través de espectros	No
Ito et al ³⁵	2016	Tratamiento	28	35	DSM-IV	Terapia cognitiva conductual	A través de diagnósticos, a través de espectros	No
Holliday et al ⁸⁹	2016	Procesos de C y P	783	29	DSM-5	Tolerancia a la ansiedad	A través de diagnósticos, a través de espectros	No
Hadjistavropoulos et al ³⁶	2016	Tratamiento	458	39	DSM-IV	Terapia cognitiva conductual, basada en internet	A través de diagnósticos, a través de espectros	No
Fogliati et al ⁶⁰	2016	Tratamiento	145	41	DSM-IV	Terapia cognitiva conductual	Intradiagnóstico	No
Dear et al ⁶¹	2016	Tratamiento	233	42	DSM-IV	Terapia cognitiva conductual	Intradiagnóstico	No
Conway et al ⁷⁵	2016	Procesos de C y P	815	15	DSM-IV	Factores interiorizantes y exteriorizantes que median sesgos de evaluación	Variable transdiagnóstica	No
Conway et al ¹⁰⁷	2016	Predicción	700	20	DSM-IV	Modelo latente de trastorno de la personalidad	A través de diagnósticos, a través de espectros y muestras no clínicas	No
Asnaani et al ³⁷	2016	Tratamiento	107	33	DSM-5	Sensibilidad a ansiedad, depresión, rumiación como moderadores de terapia cognitiva conductual	A través de diagnósticos, a través de espectros	No
Titov et al ⁶²	2015	Tratamiento	290	44	DSM-IV	Terapia cognitiva conductual	Intradiagnóstico	No
Thibodeau et al ⁹⁰	2015	Procesos de C y P	1,255	22	DSM-IV-TR	Intolerancia de incertidumbre	A través de síntomas	No
Tang-Smith et al ⁹¹	2015	Procesos de C y P	612	21	DSM-III	Sistema conductual de dominancia	A través de síntomas	No
Rodríguez-Seijas et al ¹²⁷	2015	Procesos de C y P	5,191	NA	DSM-IV	Factores interiorizantes y exteriorizantes	A través de diagnósticos, a través de espectros	No
Pietrzak et al ¹¹⁰	2015	Procesos de C y P	267	54	DSM-IV	Pérdida de síntomas, síntomas de amenaza y síntomas somáticos	Intradiagnóstico	No
Maia et al ⁹⁹	2015	Tratamiento	48	18-58	DSM-IV, ICD-10	Terapia cognitiva conductual	A través de diagnósticos, a través de espectros	No
Latack et al ⁷⁶	2015	Procesos de C y P	34,653	>18	DSM-IV	Factores interiorizantes y exteriorizantes	A través de diagnósticos y a través de espectros y muestras no clínicas	No
Hsu et al ¹³¹	2015	Procesos de C y P	51	33	DSM-IV	Control de atención y rumiación autonotificadas	A través de diagnósticos, a través de espectros	No

Tabla 1. Estudios incluidos en el análisis sistemático (*continuación*)

Estudio	Año	Dominio	Inicio N	Media de edad	Norma de referencia	Constructo transdiagnóstico	Tipo transdiagnóstico	Criterios de Mansell
Dear et al ⁶³	2015	Tratamiento	366	44	DSM-IV	Terapia cognitiva conductual	Intradiagnóstico	No
Corral-Frías et al ¹⁰¹	2015	Neurociencia	906	20	DSM-IV	Reactividad estriatal ventral a recompensa	A través de diagnósticos, a través de espectros y muestras no clínicas	No
Bedwell et al ¹²⁰	2015	Neurociencia	48	36	DSM-IV	Potenciales evocados visuales	A través de diagnósticos, a través de espectros y muestras no clínicas	No
Vann et al ¹²⁸	2014	Procesos de C y P	27	26	DSM-IV-TR	Metacogniciones	A través de diagnósticos, intraespectro	No
Talkovsky & Norton ³⁸	2014	Tratamiento	256	33	DSM-IV	Afectividad negativa, sensibilidad a ansiedad, incertidumbre a la intolerancia	A través de diagnósticos, intraespectro	No.
Starr et al ⁷⁷	2014	Predicción	1.630	28	DSM-IV	Factores interiorizantes latentes para psicopatología	Variable transdiagnóstica	No
Spielberg et al ¹²¹	2014	Neurociencia	179	27	DSM-IV	Dimensiones de ansiedad y depresión	A través de diagnósticos, a través de espectros y muestras no clínicas	No
Queen et al ³⁹	2014	Tratamiento	59	15	DSM-IV	Terapia cognitiva conductual	A través de diagnósticos, a través de espectro	No
Pietrzak et al ¹⁰³	2014	Neurociencia	35	29	DSM-IV-TR	Amenaza y síntomas de pérdida	A través de diagnósticos, a través de espectros y muestras no clínicas	No
Newby et al ⁴⁰	2014	Tratamiento	707	40	DSM-IV	Terapia cognitiva conductual basada en internet	A través de diagnósticos, a través de espectros y muestras no clínicas	No
McLaughlin et al ⁷⁸	2014	Predicción	1,065	12	NA	Rumiación	Adiagnóstico	No
McEvoy et al ¹²²	2014	Procesos de C y P	786	28	DSM-IV	Pensamiento negativo repetitivo	A través de diagnósticos, a través de espectros y muestras no clínicas	No
Gros ⁴¹	2014	Tratamiento	29	50	DSM-IV	Terapia cognitiva conductual	A través de diagnósticos, a través de espectros	No
Cameron et al ⁹²	2014	Procesos de C y P	41	28	NA	Percepción de emoción y memoria semántica	Adiagnóstico	No
Bullis et al ⁴²	2014	Tratamiento	15	32	DSM-IV	Terapia cognitiva conductual	A través de diagnósticos, intraespectros	No
Bohnke et al ⁹³	2014	Procesos de C y P	11,939	38	DSM-IV	Afectividad negativa	A través de diagnósticos, a través de espectros	No
Norton et al ⁴⁷	2013	Tratamiento	79	33	DSM-IV	Terapia cognitiva conductual	A través de diagnósticos, intraespectro	No
McEvoy et al ¹³²	2013	Procesos de C y P	513	37	DSM-IV	Pensamiento negativo repetitivo	A través de diagnósticos, a través de espectros	No
McEvoy y Mahoney ¹³³	2013	Procesos de C y P	99	NA	DSM-IV	Intolerancia de incertidumbre y creencias metacognitivas negativas	A través de diagnósticos, intraespectro	No
Johnson et al ⁹⁴	2013	Procesos de C y P	334	19	DSM-IV	Respuestas impulsivas a emociones	A través de diagnósticos, a través de espectros y muestras no clínicas	No
Ebert et al ⁶⁴	2013	Tratamiento	400	45	ICD-10	Tratamiento de mantenimiento basado en internet	A través de diagnósticos, a través de espectros	No
Boswell et al ⁴³	2013	Tratamiento	54	30	DSM-IV	Terapia cognitiva conductual	A través de diagnósticos, intraespectro	No
Norton y Barrera ⁶⁵	2012	Tratamiento	46	31	DSM-IV	Terapia cognitiva conductual	A través de diagnósticos, intraespectro*	No

Tabla 1. Estudios incluidos en el análisis sistemático (*continuación*)

Estudio	Año	Dominio	Inicio N	Media de edad	Norma de referencia	Constructo transdiagnóstico	Tipo transdiagnóstico	Criterios de Mansell
Norton ⁶⁶	2012	Tratamiento	87	33	DSM-IV	Terapia cognitiva conductual	A través de diagnósticos, intraespectro	No
Hoiles et al ⁹⁵	2012	Procesos de C y P	224	31	NA	Modelo cognitivo de trastorno de la conducta alimentaria	Adiagnóstico	No
Farchione et al ⁶⁷	2012	Tratamiento	37	29	DSM-IV	Terapia cognitiva conductual	A través de diagnósticos, intraespectro	No
Conway et al ⁷⁹	2012	Procesos de C y P	815	15	DSM-IV	Factores interiorizantes y exteriorizantes	A través de diagnósticos, a través de espectros	No
Bilek y EhrenreichMay ⁴⁴	2012	Tratamiento	22	10	DSM-IV	Terapia cognitiva conductual de grupo	A través de diagnóstico, intraespectro	No
Innis et al ⁹⁶	2009	Neurociencia	135	28	DSM-IV	Remetilación de homocisteína	Intradiagnóstico	No
Hagenaars et al ¹²³	2009	Procesos de C y P	252	29	DSM-IV	Memoria de trauma y pánico	A través de diagnósticos, intraespectro y muestras no clínicas	No
Fairburn et al ⁶⁸	2009	Tratamiento	154	26	DSM-IV	Terapia cognitiva conductual	A través de diagnósticos, intraespectro	No
Bentall et al ¹⁰⁰	2009	Procesos de C y P	237	53	DSM-IV, ICD-10	Paranoia, desempeño cognitivo y estilo depresivo	A través de diagnósticos, a través de espectros y muestras no clínicas	Sí
Norton et al ⁴⁶	2008	Tratamiento	54	32	DSM-IV	Terapia cognitiva conductual de grupo	A través de diagnósticos, intraespectro	No
Norton ⁴⁵	2008	Tratamiento	52	33	DSM-IV	Predictores de recaída	A través de diagnósticos, intraespectro	No
McFarlane et al ⁸⁰	2008	Predicción	58	30	DSM-IV	Predicción de recaída	A través de diagnósticos, intraespectro	No
Corcoran et al ¹²⁴	2008	Procesos de C y P	148	38	DSM-IV	Teoría de la mente y salto a conclusiones	A través de diagnósticos, a través de espectros y muestras no clínicas	No
Brown et al ⁹⁷	2008	Procesos de C y P	38	20	NA	Medida de sentido mundano	Adiagnóstico	No
Bentall et al ⁹⁸	2008	Procesos de C y P	148	38	DSM-IV	Autoestima negativa y expectativas negativas	A través de diagnósticos, a través de espectros y muestras no clínicas	Sí
Wade et al ⁸¹	2006	Procesos C y P	1.002	35	DSM-IV	Modelo dimensional de trastornos de la conducta alimentaria	A través de diagnósticos, a través de espectros y muestras no clínicas	No
Norton et al ¹¹	2004	Tratamiento	23	>19	DSM-IV	Terapia cognitiva conductual	A través de diagnósticos, intraespectros	No

Procesos de C y P, procesos de cognición y psicológicos; CAARMS, evaluación exhaustiva del estado mental en riesgo; RDoC, criterios de dominios de investigación; NA, no disponible.

Definición del enfoque transdiagnóstico

En la Tabla 1 se proporciona la definición exacta del constructo transdiagnóstico por estudio. Solo una minoría de constructos (36%) implicaron múltiples procesos^{28,37,38,48,55,59,70,72,75-77,79,80,85,87,91,92,96,98,100,103,106,110,111,113,114,116,119-121,123-132}. La mayor parte de los estudios (81%) fueron de carácter descriptivo. Los constructos mecanicistas fueron más frecuentes (19%)^{28,32,38,48,50-53,58,70,83,103,112-118,131,133}, y los constructos transdiagnósticos causales raras veces se comunicaron (7%)^{24,48,50-53,58,115} y solo durante los años más recientes (2017-2018).

El constructo transdiagnóstico se demostró en todos los trastornos clínicos investigados solo en una minoría (34%) de los estudios^{24,27,30,32,38,42,43,45,47,50,52,53,57,58,60-63,65,71,80,83,89,96,98,109-113,115,117,118,123,128-130,133}. Se demostró en una mediana de tres trastornos y un espectro. En varios estudios no se esclarece siquiera si se presentó el constructo en los trastornos investigados. En general, no se identificó ningún constructo transdiagnóstico universal claro que pudiera ser válido entre todos los trastornos mentales y espectros diagnósticos.

Los métodos estadísticos utilizados para evaluar el efecto del constructo transdiagnóstico comprendieron análisis de varianza/

covarianza, correlaciones, regresiones y modelos lineales generales, modelos de efectos mixtos, análisis de moderación y mediación, análisis de componentes principales, modelación de ecuación estructural, análisis en red y aprendizaje automático.

Menos de la mitad (44%) de los estudios^{27,33,38,58,60,61,65,72-75,77,79-81,83,84,89,93,98,100,101,103,105,107-109,111-121,123-133} realizaron una evaluación comparativa estadística del enfoque transdiagnóstico frente a un enfoque de diagnóstico específico. Este problema fue muy relevante para estudios intervencionales, la mitad de los cuales carecía de un grupo de diagnóstico específico comparativo. En general, en solo un 16% de ellos^{27,33,38,58,60,61,65,83} se realizó una evaluación comparativa estadística. Algunos de estos estudios reconocieron que no se pudieron extraer conclusiones fiables en torno a la especificidad diagnóstica de los hallazgos^{34,64}. Sin embargo, otros estudios intervencionales que carecían de grupo de control y de evaluación comparativa estadística finalmente exageraron afirmando que el tratamiento cognitivo conductual transdiagnóstico era eficaz para mejorar los desenlaces⁴⁰ o que era más eficaz que el método de diagnóstico específico²⁹. Cuando se contó con análisis comparativos, por lo general indicaron efectos similares de la intervención transdiagnóstica frente a la de diagnóstico específico^{58,60,61,83}.

La evaluación cualitativa de los efectos transdiagnósticos frente a los de diagnóstico específico –cuando estuvo disponible– reveló más incongruencias. Por ejemplo, algunos estudios de modelación predictiva indicaron que el enfoque transdiagnóstico solo pudo explicar 1% adicional de la varianza¹⁰⁹. Otros estudios reconocieron que los efectos transdiagnósticos observados fueron de magnitud pequeña, pero al mismo tiempo sugirieron desarrollar intervenciones clínicas transdiagnósticas¹³¹.

En general, estudios neurocientíficos proporcionaron mejores descripciones de estos efectos. Por ejemplo, en uno de ellos se concluyó que los biotipos transdiagnósticos identificaron asociaciones coherentes específicas entre síntomas, conducta, función del cerebro y función en la vida real que fue aplicable a diagnósticos definidos en el DSM-IV¹¹¹. Otros estudios neurocientíficos demostraron mecanismos neurobiológicos compartidos entre categorías actuales de trastornos mentales^{108,112,113,115,117} o efectos específicos y transdiagnósticos entre trastornos mentales^{74,116,129}.

Evaluación de la calidad

Una proporción sustancial de estudios (40%)^{23,28-30,37,40,47,67,69-71,73,75,78,80,82-88,93,96-98,100,104-109,113-118,120,124,126,128,130} no reconoció un protocolo *a priori*. Hubo unos pocos estudios que informaron la participación de la industria (4%)^{52,57,103,110,111}. Los hallazgos transdiagnósticos difícilmente se reprodujeron externamente, con la excepción de cuatro estudios (4%)^{73,85,93,111}. Otras debilidades metodológicas implicaron el uso de métodos de predicción clínica (es decir, métodos de selección escalonadas) que producen modelos sesgados^{109,82}, en particular en bases de datos pequeñas^{131,120,80}. El uso de muestras pequeñas⁸⁰ también condujo a análisis con infrapotencia entre subgrupos diagnósticos¹³³.

Algunos estudios interpretaron modelos sobreajustados y no reproducidos externamente para favorecer los enfoques transdiagnósticos en relación con los específicos de trastorno⁷⁶. En otros estudios se llevó a cabo un gran número de análisis comparativo sin el control con respecto a múltiples comparaciones¹⁰⁶. Un estudio señaló que los participantes fueron aleatorizados, pero finalmente los asignaron a un solo grupo de tratamiento³⁸. En otro estudio se reanalizaron datos de tres estudios intervencionales previamente

publicados que adoptaron diferentes diseños, sin establecer cuál era la amalgama de la base de datos final⁴⁷.

Análisis de la literatura

Criterios transdiagnósticos de Mansell

Solo tres estudios (3%)^{98,100,117} cumplieron los criterios transdiagnósticos de Mansell. El requisito que con más frecuencia no se cumplió fue la demostración del constructo transdiagnóstico en todos los trastornos investigados por el estudio.

Tipo de enfoque transdiagnóstico

La mayor parte de los estudios (82 de 111, 74%) (Tabla 1) adoptaron un enfoque de a través de diagnósticos. De ellos, 33 (40%) se realizaron dentro del mismo espectro diagnóstico (tres de los cuales también incluyeron una muestra no clínica) y 49 (60%) fueron a través de diferentes espectros diagnósticos (22 de los cuales también incluyeron una muestra no clínica) (Tabla 1). Solo tres estudios (3%)^{111,126,130} adoptaron un enfoque más allá de diagnósticos. También fueron los más refinados desde el punto de vista metodológico.

Para la mayor parte de estos estudios a través y más allá de diagnósticos, el enfoque transdiagnóstico se entrecruzó en el reclutamiento inicial de participantes con diagnósticos diferentes. Sin embargo, dos estudios (2%) definieron su enfoque transdiagnóstico a través de la inclusión de diferentes variables diagnósticas, por contraposición a diferentes grupos de pacientes al inicio (estos estudios se denominaron “variables transdiagnósticas”)^{75,77}. Otros dos estudios (2%)^{24,51} definieron su enfoque transdiagnóstico como la imbricación entre síntomas físicos (digestivos, cefalea) y de salud mental (ansiedad y depresión) (estos estudios se denominaron “a través de diagnósticos de salud física y mental”).

A pesar de su autoproclamada categoría transdiagnóstica, los 22 estudios restantes (20%) en realidad no fueron para nada transdiagnósticos.

Ocho estudios (7%)^{70,78,82,85,87,92,95,97} no consideraron alguna información diagnóstica de ICD/DSM como norma de referencia ni definieron algún nuevo constructo diagnóstico. Estos por lo general fueron estudios basados en la población que adoptaron un proceso continuo más que una medición categórica de los trastornos mentales, cuyos resultados fueron completamente no relacionados con alguna categoría existente de ICD/DSM. Por consiguiente, estos estudios se denominaron “adiagnósticos” más que transdiagnósticos.

Cinco estudios (5%)^{29,86,88,90,91} confundieron síntomas y trastornos. En estos estudios se exploraron únicamente síntomas relacionados con DSM o ICD sin alguna referencia clara a categorías diagnósticas de trastornos mentales, por tanto se definieron como “síntomas transversales”:

Nueve estudios (8%)^{50,59-63,96,109,110} se definieron como “dentro del mismo diagnóstico”. En seis de ellos se investigaron trastornos concomitantes además de un solo trastorno primario: depresión comórbida, trastorno por ansiedad generalizada y trastorno por ansiedad social además de trastorno por pánico⁶⁰; depresión comórbida, trastorno por ansiedad generalizada y trastorno por pánico además de trastorno por ansiedad social⁶¹; trastorno por ansiedad generalizada comórbida, trastorno por pánico y trastornos por

ansiedad social además de trastorno depresivo mayor⁶²; trastorno depresivo mayor comórbido, trastorno por ansiedad social y trastorno por pánico además de trastorno por ansiedad generalizada⁶³; trastorno por pánico, trastorno por ansiedad social y trastorno por ansiedad generalizada comórbidos además de depresión mayor⁵⁰; y trastornos mentales múltiples además de trastorno por alimentación compulsiva⁵⁹. En otro estudio se investigaron síntomas depresivos y de ansiedad comórbidos (pero no trastorno) en pacientes con trastorno por estrés postraumático¹¹⁰.

En otros dos estudios se utilizaron los diferentes subtipos investigados (tipo restrictivo y tipo de alimentación compulsiva) del mismo trastorno (anorexia nerviosa según el DSM-IV)⁹⁶ o diferentes estados clínicos del mismo trastorno (nunca deprimido, depresión previa, depresión actual)¹⁰⁹.

Análisis bibliométrico

En la Figura 3 se ilustra la red de trastornos mentales específicos que se han investigado mediante la investigación transdiagnóstica hasta la fecha. Es evidente un interés predominante en trastornos por ansiedad y depresivos.

DISCUSIÓN

A nuestro entender, este es el análisis más exhaustivo en que se evalúa sistemáticamente la investigación transdiagnóstica en psiquiatría. El análisis empírico reveló que la literatura transdiagnóstica es heterogénea e intrínsecamente incoherente. El análisis

bibliométrico demostró que, hasta la fecha, la investigación transdiagnóstica se ha centrado en un número limitado de trastornos mentales. El análisis conceptual aprovechó estos hallazgos para demostrar que, en la actualidad, la investigación transdiagnóstica no representa un cambio de paradigma creíble que pueda afectar la clasificación o la atención clínica a los trastornos mentales.

Este análisis sistemático proporciona varias clases de evidencia que muestran que los enfoques transdiagnósticos en psiquiatría son heterogéneos. Por ejemplo, sólo tres de 111 estudios reunieron los requisitos de verdaderamente transdiagnósticos, de acuerdo con los criterios establecidos²¹. Esta prueba empírica demuestra que la designación transdiagnóstica es aplicada de una manera laxa y no estandarizada, abarcando una serie de conceptualizaciones diferentes y a menudo conflictivas.

Paradójicamente, algunos de estos enfoques fueron intrínsecamente incoherentes e incompatibles con un modelo transdiagnóstico, pues investigaron síntomas y no trastornos (transíntomas), un solo trastorno (intratrastorno) o, en el extremo, no comunicaron información diagnóstica siquiera (adiagnósticos).

Además, los estudios transdiagnósticos a menudo se caracterizaron por debilidades metodológicas. Por ejemplo, los tipos de trastornos mentales de ICD/DSM a menudo no estuvieron bien definidos, lo que planteó la duda de cómo los investigadores podían legítimamente cuestionar los límites de los trastornos mentales, si estos no se determinaron siquiera con precisión. Además, los límites entre trastornos primarios y comórbidos en la literatura transdiagnóstica han sido por lo general no bien definidos. Cabe argumentar que los enfoques transdiagnósticos han sido más heterogéneos, incoherentes y han prestado menos atención al problema de comorbilidades que los diagnósticos

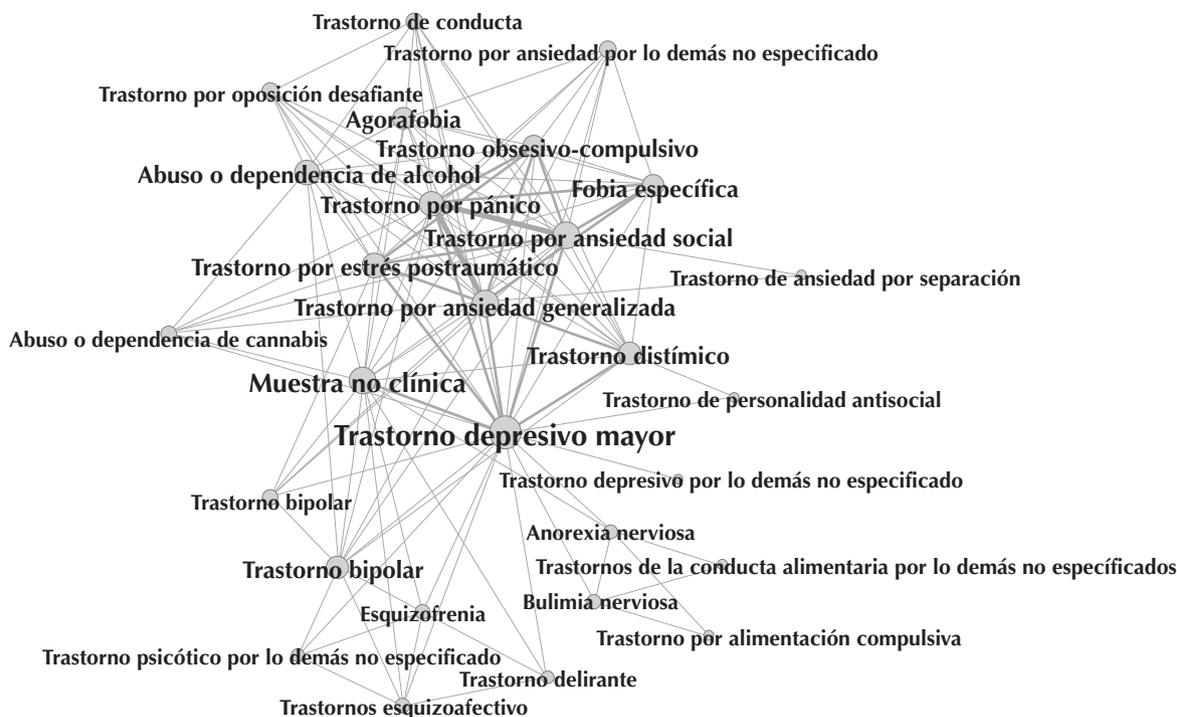


Figura 3. Mapa de red de trastornos mentales específicos analizados según investigación transdiagnóstica en psiquiatría hasta la fecha. Cada nodo indica un trastorno mental específico y el tamaño del nodo refleja cuántas conexiones diferentes con otros nodos están presentes. El espesor de los bordes refleja el número de conexiones entre un par de nodos/trastornos mentales.

según criterios de DSM/ICD que fueron criticados precisamente por los mismos problemas.

La otra salvedad metodológica clave fue que los estudios transdiagnósticos a menudo evaluaron varios desenlaces, lo que aumentó la probabilidad de un error de tipo I por celeridades en extracción de datos. Este problema fue amplificado por el uso de umbrales arbitrarios para medir gravedad de síntomas¹³⁴, una falta general de estudios de replicación externa y por las interpretaciones excesivamente entusiastas de los resultados. En congruencia con estos argumentos, solo hubo algunos estudios metodológicamente adecuados que han podido identificar constructos transdiagnósticos mecanicistas robustos que tuvieron relación causal con la variable de interés.

En congruencia con las limitaciones antes señaladas, la mayor parte de los estudios transdiagnósticos (con excepción de los que no son propiamente transdiagnósticos, según se señaló antes) limitaron sus análisis a la búsqueda de manifestaciones compartidas a través de una determinada serie de trastornos mentales (a través de diagnósticos). Sin embargo, el análisis bibliométrico reveló que estos estudios se mantuvieron casi del todo confinados dentro del área de interés originalmente restringida de la investigación transdiagnóstica: ansiedad y trastornos depresivos.

No se ha identificado un proceso transdiagnóstico universal, y no está determinado el grado en el cual los enfoques transdiagnósticos pudieran beneficiar pragmáticamente a otros trastornos mentales y espectros diagnósticos. De hecho, solo algunos estudios transdiagnósticos finalmente evaluaron nuevos sistemas de clasificación, más allá de la norma de referencia existente (más allá de diagnósticos).

Hasta el momento, la contribución de la literatura transdiagnóstica al desarrollo y la validación de un sistema de clasificación alternativa, que tiene un valor clínico genuino –y que no es una “chapuza”¹³⁵– ha sido insignificante. Notablemente, los enfoques transdiagnósticos no han reemplazado a los sistemas de clasificación en algunas otras ramas de la medicina clínica. Por el contrario, las dimensiones continuas (transdiagnósticas) y categóricas (de diagnóstico específico) a menudo coexisten en medicina orgánica (por ejemplo, cirugía vascular)¹³⁶, lo mismo que en psiquiatría (por ejemplo, el nuevo enfoque dimensional del DSM-5 para los trastornos de la personalidad¹³⁷). En realidad, los estudios transdiagnósticos también han producido evidencia que respalda la existencia de categorías diagnósticas^{130,138}

Por consiguiente resulta evidente que es muy necesaria la investigación amplia futura en este campo, sobre todo estudios de más allá de diagnósticos que incluyan varios espectros diagnósticos. Sin embargo, un requisito preliminar clave sería superar las debilidades empíricas de la investigación transdiagnóstica actual. Para facilitar este desenlace, proponemos en la Tabla 2 algunas guías “TRANSD”iagnósticas pragmáticas. Esperamos que estas reco-

mendaciones mejoren la congruencia y la calidad de la próxima generación de investigación transdiagnóstica.

La investigación transdiagnóstica también es afectada por algunas debilidades conceptuales importantes. En primer lugar, es menos innovadora de los que se suele proclamar. El argumento fundamental para los enfoques transdiagnósticos es que categorías diagnósticas (principalmente ansiedad, trastornos depresivos y de la conducta alimentaria) no son entidades definidas, pues existen manifestaciones compartidas a través de ellas. Sin embargo, hace 24 años, cuando se dio a conocer el DSM-IV, se añadió una exoneración oficial al frente: “No se presupone que cada categoría de trastorno mental es una entidad completamente definida con límites absolutos que lo separan de otros trastornos mentales”¹³⁹.

Se ha considerado que las categorías diagnósticas polítéticas actuales (es decir, basadas en una lista de síntomas y signos que se consideran característicos¹⁴⁰) se originan en descripciones prototípicas que contienen una estructura central (gestalt) del trastorno y sus manifestaciones polisintomáticas. Por consiguiente, los límites de trastornos mentales, según se ilustran en la Figura 1, están con líneas discontinuas, no continuas. Lamentablemente, el conocimiento psiquiátrico ha pasado por alto estos problemas y, en las próximas dos décadas, se ha cosificado la naturaleza abstracta (más que física) de las categorías del DSM-IV¹⁴¹ al grado en que a menudo se ven como entidades ontológicas reales, definidas y delimitadas entre sí por límites distintivos.

Durante este proceso, los síntomas compartidos por dos o varios trastornos mentales tendían a omitirse de las listas de diagnóstico, a fin de fortalecer la distintividad clínica de las categorías¹⁴⁰. Por consiguiente, la investigación transdiagnóstica representa más un redescubrimiento de los que se ha olvidado de descripciones prototípicas así como la consecuencia de la cosificación diagnóstica. De hecho, no tendría sentido cuestionar los límites diagnósticos sin asumir que existen en algún nivel ontológico.

En segundo lugar, los enfoques transdiagnósticos en gran parte se basan en un error epistemológico, lo que detona una ilusión de continuidad¹⁴². La devaluación¹⁴³ y simplificación de los fenómenos psicopatológicos –introducidos por versiones recientes del DSM y la ICD– a descripciones breves, ordinarias en lenguaje lego no técnico, ha convertido síntomas complejos y fenómenos psíquicos en rudimentos fenomenológicos o elementales homogéneos¹⁴⁰. Por ejemplo, solo hay una clase de estado depresivo, una clase de ansiedad, una clase de delirio, y se presupone que todos estos estados comparten la misma estructura fenomenológica cuando se observan en diferentes trastornos mentales¹⁴⁰. En consecuencia, los trastornos mentales, constituidos únicamente por agregados de tales elementos, pierden su prominencia característica y sus límites clínicos pierden su nitidez¹⁴⁰.

Un ejemplo ilustrativo es proporcionado por el uso de escalas psicométricas de autonotificación que –no sorprendentemente– a

Tabla 2 Recomendaciones para la investigación “TRANSD”iagnóstica en psiquiatría

Definición Transparente de la norma de referencia (ICD, DSM, otros), incluyendo tipos de diagnóstico específicos, códigos oficiales, diagnósticos primarios frente a secundarios, entrevistas de evaluación diagnóstica.

Reporte de la variable principal del estudio, el diseño del estudio y la definición del constructo transdiagnóstico en el resumen y en el texto principal.

Apreciación de modelo conceptual/enfoque de la estrategia transdiagnóstica: a través de diagnósticos, más allá de diagnósticos, otros (explicar).

Numerar las categorías diagnósticas, espectros y muestras no clínicas en las cuales se está evaluando el constructo transdiagnóstico y luego validadas.

Mostrar el grado de mejora del enfoque transdiagnóstico tomando en cuenta la estrategia diagnóstica específica a través de análisis comparativos específicos.

Demostrar la posibilidad de generalizar el constructo transdiagnóstico a través de estudios de validación externa.

menudo son adoptadas en la investigación transdiagnóstica para reducir la psicopatología a básicos. En algunos estudios se ha medido la gravedad de “un síntoma específico de depresión”⁷⁸ en niños a través de las afirmaciones del lego autonotificadas como “me pongo triste de cuando en cuando”, “estoy triste muchas veces” y “estoy triste siempre”⁷⁸. La trivialización de la significancia conceptual de estas afirmaciones¹⁴⁴ (hay motivos potencialmente infinitos por los que una persona pudiera sentirse triste), se asocia a la privación de cualquier modelo fenomenológico (por ejemplo, evaluación subjetiva de tristeza, nivel de introspección, desesperación existencial, percepción de tiempo)^{145,146}. Tal proceso de simplificación transforma estas afirmaciones en síntomas atómicos autocontenidos¹⁴⁷, los cuales se vuelven muy borrosos e inespecíficos, en contraste con la afirmación de los autores de que son síntomas específicos. Este aspecto es confirmado empíricamente por el hecho de que la literatura transdiagnóstica a menudo ha confundido la medición de los apartados psicométricos en muestras no clínicas con síntomas clínicos o trastornos mentales establecidos.

En tercer lugar, el máximo interés y la máxima contribución clínica de la investigación transdiagnóstica ha sido en el desarrollo de protocolos de terapia cognitiva conductual (CBT) centrados en la emoción (por ejemplo, el protocolo unificado⁵⁸) para los trastornos por ansiedad. Un metanálisis reciente indicó que estos tratamientos transdiagnósticos carecen de superioridad clínica en comparación con los tratamientos específicos de diagnóstico¹⁴⁸.

Aunque estos resultados y el protocolo unificado se presentan como un avance, de nuevo son más parecidos a un redescubrimiento. De hecho, la psicoterapia fue ampliamente transdiagnóstica, impulsada por un interés psicoanalítico en problemas emocionales centrales (denominados conflictos neuróticos) hasta 1980, cuando el DSM-III inició una división gradual de la psicopatología en categorías psiquiátricas¹⁴⁹. Esto condujo a una avalancha de protocolos específicos de diagnóstico de CBT que han permitido a la CBT galvanizar y dominar el panorama psicoterapéutico durante más de dos décadas¹⁴⁹. En este contexto, algunos autores han interpretado el protocolo unificado como el final del dominio CBT-céntrico y como el resurgimiento de las psicoterapias psicodinámicas¹⁴⁹.

Este análisis tiene algunas limitaciones. Debido a la heterogeneidad intrínseca en el diseño, la metodología y el tema revisado, no pudimos llevar a cabo análisis cuantitativos. Sin embargo, nuestro principal objetivo fue proporcionar una instantánea detallada y extensa de la investigación transdiagnóstica y no producir estimaciones sumarias. Por otra parte, es muy probable que haya otros estudios que han utilizado implícitamente enfoques transdiagnósticos que no se incluyeron en este análisis. Sin embargo, para desglosar las características centrales de la investigación transdiagnóstica, nos centramos selectivamente en los estudios que han reconocido en forma explícita enfoques transdiagnósticos como sus características distintivas centrales en sus títulos.

En conclusión, la investigación transdiagnóstica en psiquiatría, hasta la fecha, ha sido demasiado entusiasta e insuficientemente crítica, heterogénea, intrínsecamente incoherente y predominantemente centrada en una subserie limitada de trastornos mentales. Está fundamentada más en redescubrimientos que en verdaderas innovaciones, y de manera demostrable afectada por sesgos conceptuales. La medicina siempre ha funcionado mediante un proceso basado en evidencia evolutivo gradual y, antes de rechazar conceptos probados por el tiempo y progresivamente refinados que están enraizados en la tradición clínica^{5,102}, se necesita una alternativa fiable y válida¹⁵⁰.

Hasta la fecha, los enfoques transdiagnósticos no han aportado la “carne” clínica empírica sustancial¹³⁵ que se requiere de ellos para representar un cambio de paradigma creíble⁵. El riesgo de una adopción acrítica de enfoques transdiagnósticos sería arrojar al bebe junto con el agua de la tina⁵¹ y perderse en un *maremágnum* controvertible¹⁰² de incertidumbre diagnóstica que puede ser perjudicial para pacientes y médicos⁵.

La investigación transdiagnóstica ha prometido demasiado a la psiquiatría. Cabe esperar que este análisis sirva de guía para la siguiente generación de investigación transdiagnóstica a fin de complementar, refinar y mejorar –menos probablemente reemplazar^{5,136}– la forma en que en la actualidad clasificamos y tratamos los trastornos mentales.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio fue financiado por una King’s College London Confidence in Concept Award from del UK Medical Research Council (MC_PC_16048) a P. Fusar-Poli. M. Solmi y N. Brondino contribuyeron en igual proporción a este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

- van den Tweel JG, Taylor CR. A brief history of pathology: preface to a forthcoming series that highlights milestones in the evolution of pathology as a discipline. *Virchows Arch* 2010;457:3-10.
- Kendler KS. An historical framework for psychiatric nosology. *Psychol Med* 2009;39:1935-41.
- Kendler KS. Classification of psychopathology: conceptual and historical background. *World Psychiatry* 2018;17:241-2.
- Lawrie SM, O’Donovan MC, Saks E et al. Improving classification of psychoses. *Lancet Psychiatry* 2016;3:367-74.
- 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.
- 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.
- 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.
- Treccani Institute. <http://www.treccani.it/vocabolario/trans/>.
- Fairburn CG, Harrison PJ. Eating disorders. *Lancet* 2003;361:407-16.
- Fairburn CG, Cooper Z, Shafran R. Cognitive behaviour therapy for eating disorders: a “transdiagnostic” theory and treatment. *Behav Res Ther* 2003;41:509-28.
- Norton PJ, Hayes SA, Hope DA. Effects of a transdiagnostic group treatment for anxiety on secondary depression. *Depress Anxiety* 2004;20:198-202.
- Norton PJ, Philipp LM. Transdiagnostic approaches to the treatment of anxiety disorders: a quantitative review. *Psychotherapy* 2008;45:214-26.
- Norton PJ, Hope DA. Preliminary evaluation of a broad-spectrum cognitive-behavioral group therapy for anxiety. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2005;36:79-97.
- Clark DA. Cognitive behavioral therapy for anxiety and depression: possibilities and limitations of a transdiagnostic perspective. *Cogn Behav Ther* 2009;38(Suppl. 1):29-34.
- Newby JM, McKinnon A, Kuyken W et al. Systematic review and metaanalysis of transdiagnostic psychological treatments for anxiety and depressive disorders in adulthood. *Clin Psychol Rev* 2015;40:91-110.
- 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.
- Cuthbert BN. The RDoC framework: facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology. *World Psychiatry* 2014;13:28-35.
- Scott J, Leboyer M, Hickie I et al. Clinical staging in psychiatry: a cross-cutting model of diagnosis with heuristic and practical value. *Br J Psychiatry* 2013;202:243-5.

19. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement. *J Clin Epidemiol* 2009;62:1006-12.
20. Cipriani A, Zhou X, Del Giovane C et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Lancet* 2016;388:881-90.
21. Mansell M, Harvey A, Watkins E et al. Conceptual foundations of the transdiagnostic approach to CBT. *J Cogn Psychother* 2009;23:6-19.
22. Sauer-Zavala S, Gutner CA, Farchione TJ et al. Current definitions of "transdiagnostic" in treatment development: a search for consensus. *Behav Ther* 2017;48:128-38.
23. van Dijk SDM, Bouman R, Lam J et al. Outcome of day treatment for older adults with affective disorders: an observational pre-post design of two transdiagnostic approaches. *Int J Geriatr Psychiatry* 2018;33:510-6.
24. Dear BF, Fogliati VJ, Fogliati R et al. Transdiagnostic internet-delivered cognitive-behaviour therapy (CBT) for adults with functional gastrointestinal disorders (FGID): a feasibility open trial. *J Psychosom Res* 2018;108:61-9.
25. Talkovsky AM, Paulus DJ, Kuang F et al. Quality of life outcomes following transdiagnostic group cognitive-behavioral therapy for anxiety. *Int J Cogn Ther* 2017;10:93-114.
26. Talkovsky AM, Green KL, Osegueda A et al. Secondary depression in transdiagnostic group cognitive behavioral therapy among individuals diagnosed with anxiety disorders. *J Anxiety Disord* 2017;46:56-64.
27. Smith AH, Paulus DJ, Norton PJ. Transdiagnostic assessment of anxiety symptoms using the Anxiety Disorder Diagnostic Questionnaire -weekly version. *Anxiety Stress Coping* 2017;30:96-106.
28. Pitman SR, Hilsenroth MJ, Weinberger J et al. Psychotherapy technique related to changes in anxiety symptoms with a transdiagnostic sample. *J Nerv Ment Dis* 2017;205:427-35.
29. Hamblen JL, Norris FH, Symon KA et al. Cognitive behavioral therapy for postdisaster distress: a promising transdiagnostic approach to treating disaster survivors. *Psychol Trauma Theory Res Pract Policy* 2017;9:130-6.
30. Gros DF, Szafranski DD, Shead SD. A real world dissemination and implementation of transdiagnostic behavior therapy (TBT) for veterans with affective disorders. *J Anxiety Disord* 2017;46:72-7.
31. Espejo EP, Gorlick A, Castriotta N. Changes in threat-related cognitions and experiential avoidance in group-based transdiagnostic CBT for anxiety disorders. *J Anxiety Disord* 2017;46:65-71.
32. Talkovsky AM, Norton PJ. Intolerance of uncertainty and transdiagnostic group cognitive behavioral therapy for anxiety. *J Anxiety Disord* 2016;41:108-14.
33. McEvoy PM, Erceg-Hurn DM. The search for universal transdiagnostic and trans-therapy change processes: evidence for intolerance of uncertainty. *J Anxiety Disord* 2016;41:96-107.
34. Kristjansdottir H, Salkovskis PM, Sigurdsson BH et al. Transdiagnostic cognitive behavioural treatment and the impact of co-morbidity: an open trial in a cohort of primary care patients. *Nord J Psychiatry* 2016;70:215-23.
35. Ito M, Horikoshi M, Kato N et al. Transdiagnostic and transcultural: pilot study of unified protocol for depressive and anxiety disorders in Japan. *Behav Ther* 2016;47:416-30.
36. Hadjistavropoulos HD, Nugent MM, Alberts NM et al. Transdiagnostic Internet-delivered cognitive behaviour therapy in Canada: an open trial comparing results of a specialized online clinic and nonspecialized community clinics. *J Anxiety Disord* 2016;42:19-29.
37. Asnaani A, Kaczurkin AN, Tannahill H et al. Moderators of change in social anxiety during CBT in a transdiagnostic, naturalistic treatment-seeking sample. *J Exper Psychopathol* 2016;7:655-70.
38. Talkovsky AM, Norton PJ. Mediators of transdiagnostic group cognitive behavior therapy. *J Anxiety Disord* 2014;28:919-24.
39. Queen AH, Barlow DH, Ehrenreich-May J. The trajectories of adolescent anxiety and depressive symptoms over the course of a transdiagnostic treatment. *J Anxiety Disord* 2014;28:511-21.
40. Newby JM, Mewton L, Williams AD et al. Effectiveness of transdiagnostic internet cognitive behavioural treatment for mixed anxiety and depression in primary care. *J Affect Disord* 2014;165:45-52.
41. Gros DF. Development and initial evaluation of Transdiagnostic Behavior Therapy (TBT) for veterans with affective disorders. *Psychiatry Res* 2014;220:275-82.
42. Bullis JR, Fortune MR, Farchione TJ et al. A preliminary investigation of the long-term outcome of the Unified Protocol for transdiagnostic treatment of emotional disorders. *Compr Psychiatry* 2014;55:1920-7.
43. Boswell JF, Farchione TJ, Sauer-Zavala S et al. Anxiety sensitivity and interceptive exposure: a transdiagnostic construct and change strategy. *Behav Ther* 2013;44:417-31.
44. Bilek EL, Ehrenreich-May J. An open trial investigation of a transdiagnostic group treatment for children with anxiety and depressive symptoms. *Behav Ther* 2012;43:887-97.
45. Norton PJ. An open trial of a transdiagnostic cognitive-behavioral group therapy for anxiety disorder. *Behav Ther* 2008;39:242-50.
46. Norton PJ, Hayes SA, Springer JR. Transdiagnostic cognitive-behavioral group therapy for anxiety: outcome and process. *Int J Cogn Ther* 2008;1:266-79.
47. Norton PJ, Barrera TL, Mathew AR et al. Effect of transdiagnostic CBT for anxiety disorders on comorbid diagnoses. *Depress Anxiety* 2013;30:168-73.
48. Capobianco L, Reeves D, Morrison AP et al. Group metacognitive therapy vs. mindfulness meditation therapy in a transdiagnostic patient sample: a randomised feasibility trial. *Psychiatry Res* 2018;259:554-61.
49. Zwerenz R, Becker J, Johansson R et al. Transdiagnostic, psychodynamic web-based self-help intervention following inpatient psychotherapy: results of a feasibility study and randomized controlled trial. *JMIR Mental Health* 2017;4:e41.
50. Zemestani M, Imani M, Ottaviani C. A preliminary investigation on the effectiveness of unified and transdiagnostic cognitive behavior therapy for patients with comorbid depression and anxiety. *Int J Cogn Ther* 2017;10:175-85.
51. Sharma P, Mehta M, Sagar R. Efficacy of transdiagnostic cognitive-behavioral group therapy for anxiety disorders and headache in adolescents. *J Anxiety Disord* 2017;46:78-84.
52. Schroder J, Jelinek L, Moritz S. A randomized controlled trial of a transdiagnostic Internet intervention for individuals with panic and phobias – One size fits all. *J Behav Ther Exper Psychiatry* 2017;54:17-24.
53. Riccardi CJ, Korte KJ, Schmidt NB. False Safety Behavior Elimination Therapy: a randomized study of a brief individual transdiagnostic treatment for anxiety disorders. *J Anxiety Disord* 2017;46:35-45.
54. Maia A, Sanford J, Boettcher H et al. Improvement in quality of life and sexual functioning in a comorbid sample after the unified protocol transdiagnostic group treatment. *J Psychiatr Res* 2017;93:30-6.
55. LeBouthillier DM, Asmundson GJG. The efficacy of aerobic exercise and resistance training as transdiagnostic interventions for anxiety-related disorders and constructs: a randomized controlled trial. *J Anxiety Disord* 2017;52:43-52.
56. Ellard KK, Bernstein EE, Hearing C et al. Transdiagnostic treatment of bipolar disorder and comorbid anxiety using the Unified Protocol for Emotional Disorders: a pilot feasibility and acceptability trial. *J Affect Disord* 2017;219:209-21.
57. Berger T, Urech A, Krieger T et al. Effects of a transdiagnostic unguided Internet intervention ('velibra') for anxiety disorders in primary care: results of a randomized controlled trial. *Psychol Med* 2017;47:67-80.
58. 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.
59. McIntosh VVW, Jordan J, Carter JD et al. Psychotherapy for transdiagnostic binge eating: a randomized controlled trial of cognitive-behavioural therapy, appetite-focused cognitive-behavioural therapy, and schema therapy. *Psychiatry Res* 2016;240:412-20.
60. Fogliati VJ, Dear BF, Staples LG et al. Disorder-specific versus transdiagnostic and clinician-guided versus self-guided internet-delivered treatment for panic disorder and comorbid disorders: a randomized controlled trial. *J Anxiety Disord* 2016;39:88-102.
61. Dear BF, Staples LG, Terides MD et al. Transdiagnostic versus disorder-specific and clinician-guided versus self-guided internet-delivered treatment for social anxiety disorder and comorbid disorders: a randomized controlled trial. *J Anxiety Disord* 2016;42:30-44.
62. Titov N, Dear BF, Staples LG et al. Disorder-specific versus transdiagnostic and clinician-guided versus self-guided treatment for major depressive disorder and comorbid anxiety disorders: a randomized controlled trial. *J Anxiety Disord* 2015;35:88-102.
63. Dear BF, Staples LG, Terides MD et al. Transdiagnostic versus disorder-specific and clinician-guided versus self-guided internet-delivered treatment for generalized anxiety disorder and comorbid disorders: a randomized controlled trial. *J Anxiety Disord* 2015;36:63-77.
64. Ebert D, Tarnowski T, Gollwitzer M et al. A transdiagnostic internet-based maintenance treatment enhances the stability of outcome after inpatient cognitive behavioral therapy: a randomized controlled trial. *Psychother Psychosom* 2013;82:246-56.
65. Norton PJ, Barrera TL. Transdiagnostic versus diagnosis-specific CBT for anxiety disorders: a preliminary randomized controlled noninferiority trial. *Depress Anxiety* 2012;29:874-82.

66. Norton PJ. A randomized clinical trial of transdiagnostic cognitive-behavioral treatments for anxiety disorder by comparison to relaxation training. *Behav Ther* 2012;43:506-17.
67. Farchione TJ, Fairholme CP, Ellard KK et al. Unified protocol for transdiagnostic treatment of emotional disorders: a randomized controlled trial. *Behav Ther* 2012;43:666-78.
68. Fairburn CG, Cooper Z, Doll HA et al. Transdiagnostic cognitive-behavioral therapy for patients with eating disorders: a two-site trial with 60-week follow-up. *Am J Psychiatry* 2009;166:311-9.
69. Pellizzer ML, Waller G, Wade TD. Body image flexibility: a predictor and moderator of outcome in transdiagnostic outpatient eating disorder treatment. *Int J Eat Disord* 2018;51:368-72.
70. Wigman JTW, de Vos S, Wichers M et al. A transdiagnostic network approach to psychosis. *Schizophr Bull* 2017;43:122-32.
71. Shinn AK, Bolton KW, Karmacharya R et al. McLean OnTrack: a transdiagnostic program for early intervention in first-episode psychosis. *Early Interv Psychiatry* 2017;11:83-90.
72. Platt JM, Colich NL, McLaughlin KA et al. Transdiagnostic psychiatric disorder risk associated with early age of menarche: a latent modeling approach. *Compr Psychiatry* 2017;79:70-9.
73. Fusar-Poli P, Rutigliano G, Stahl D et al. Development and validation of a clinically based risk calculator for the transdiagnostic prediction of psychosis. *JAMA Psychiatry* 2017;74:493-500.
74. Philip NS, Tyrka AR, Albright SE et al. Early life stress predicts thalamic hyperconnectivity: a transdiagnostic study of global connectivity. *J Psychiatr Res* 2016;79:93-100.
75. Conway CC, Starr LR, Espejo EP et al. Stress responsivity and the structure of common mental disorders: transdiagnostic internalizing and externalizing dimensions are associated with contrasting stress appraisal biases. *J Abnorm Psychol* 2016;125:1079-89.
76. Latack JA, Rodriguez-Seijas C, Stohl M et al. Transdiagnostic psychopathology mediates the relationship between childhood sexual abuse and HIV/AIDS and other sexually transmitted infections in adulthood. *Compr Psychiatry* 2015;62:71-9.
77. Starr LR, Conway CC, Hammen CL et al. Transdiagnostic and disorders-specific models of intergenerational transmission of internalizing pathology. *Psychol Med* 2014;44:161-72.
78. McLaughlin KA, Aldao A, Wisco BE et al. Rumination as a transdiagnostic factor underlying transitions between internalizing symptoms and aggressive behavior in early adolescents. *J Abnorm Psychol* 2014;123: 13-23.
79. Conway CC, Hammen C, Brennan PA. Expanding stress generation theory: test of a transdiagnostic model. *J Abnorm Psychol* 2012;121:754-66.
80. McFarlane T, Olmsted MP, Trotter K. Timing and prediction of relapse in a transdiagnostic eating disorder sample. *Int J Eat Disord* 2008;41:587-93.
81. Wade TD, Bergin JL, Martin NG et al. A transdiagnostic approach to understanding eating disorders. *J Nerv Ment Dis* 2006;194:510-17.
82. McEvoy PM, Hyett MP, Ehring T et al. Transdiagnostic assessment of repetitive negative thinking and responses to positive affect: structure and predictive utility for depression, anxiety, and mania symptoms. *J Affect Disord* 2018;232:375-84.
83. Newby JM, Mewton L, Andrews G. Transdiagnostic versus disorder-specific internet-delivered cognitive behaviour therapy for anxiety and depression in primary care. *J Anxiety Disord* 2017;46:25-34.
84. Lee RSC, Hermens DF, Scott J et al. A transdiagnostic study of education, employment, and training outcomes in young people with mental illness. *Psychol Med* 2017;47:2061-70.
85. Hankin BL, Davis EP, Snyder H et al. Temperament factors and dimensional, latent bifactor models of child psychopathology: transdiagnostic and specific associations in two youth samples. *Psychiatr Res* 2017;252:139-46.
86. Gibson LE, Cooper S, Reeves LE et al. The association between traumatic life events and psychological symptoms from a conservative, transdiagnostic perspective. *Psychiatry Res* 2017;252:70-4.
87. Chasson GS, Bello MS, Luxon AM et al. Transdiagnostic emotional vulnerabilities linking obsessive-compulsive and depressive symptoms in a community-based sample of adolescents. *Depress Anxiety* 2017;34: 761-9.
88. Morris L, Mansell W, Emsley R et al. Prospective cohort feasibility study of a transdiagnostic group intervention for common mental health problems: The Take Control Course. *Psychol Psychother Theory Res Pract* 2016;89:163-80.
89. Holliday SB, Pedersen ER, Leventhal AM. Depression, posttraumatic stress, and alcohol misuse in young adult veterans: the transdiagnostic role of distress tolerance. *Drug Alcohol Depend* 2016;161:348-55.
90. Thibodeau MA, Carleton RN, McEvoy PM et al. Developing scales measuring disorder-specific intolerance of uncertainty (DSIU): a new perspective on transdiagnostic. *J Anxiety Disord* 2015;31:49-57.
91. Tang-Smith E, Johnson SL, Chen S. The dominance behavioural system: a multidimensional transdiagnostic approach. *Psychol Psychother Theory Res Pract* 2015;88:394-411.
92. Cameron C, Kaplan RA, Rossell SL. An investigation of a novel transdiagnostic model of delusions in a group with positive schizotypal symptoms. *Cogn Neuropsychiatry* 2014;19:285-304.
93. Bohnke JR, Lutz W, Delgadillo J. Negative affectivity as a transdiagnostic factor in patients with common mental disorders. *J Affect Disord* 2014;166:270-8.
94. Johnson SL, Carver CS, Joormann J. Impulsive responses to emotion as a transdiagnostic vulnerability to internalizing and externalizing symptoms. *J Affect Disord* 2013;150:872-8.
95. Hoiles KJ, Egan SJ, Kane RT. The validity of the transdiagnostic cognitive behavioural model of eating disorders in predicting dietary restraint. *Eating Behav* 2012;13:123-6.
96. Innis SM, Birmingham CL, Harbottle EJ. Are plasma homocysteine and methionine elevated when bingeing and purging behavior complicates anorexia nervosa? Evidence against the transdiagnostic theory of eating disorders. *Eat Weight Disord* 2009;14:e184-9.
97. Brown GP, Roach A, Irving L et al. Personal meaning: a neglected transdiagnostic construct. *Int J Cogn Ther* 2008;1:223-36.
98. Bentall RP, Rouse G, Kinderman P et al. Paranoid delusions in schizophrenia spectrum disorders and depression – the transdiagnostic role of expectations of negative events and negative self-esteem. *J Nerv Ment Dis* 2008;196:375-83.
99. Maia A, Nardi AE, Cardoso A. The utilization of unified protocols in behavioral cognitive therapy in transdiagnostic group subjects: a clinical trial. *J Affect Dis* 2015;172:179-83.
100. Bentall RP, Rowse G, Shryane N et al. The cognitive and affective structure of paranoid delusions: a transdiagnostic investigation of patients with schizophrenia spectrum disorders and depression. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:236-47.
101. Corral-Frias NS, Nikolova YS, Michalski LJ et al. Stress-related anhedonia is associated with ventral striatum reactivity to reward and transdiagnostic psychiatric symptomatology. *Psychol Med* 2015;45:2605-17.
102. Lawrie SM, Hall J, McIntosh AM et al. The ‘continuum of psychosis’: scientifically unproven and clinically impractical. *Br J Psychiatry* 2010;197: 423-5.
103. Pietrzak RH, Naganawa M, Huang YY et al. Association of in vivo k-opioid receptor availability and the transdiagnostic dimensional expression of trauma-related psychopathology. *JAMA Psychiatry* 2014;71:1262-70.
104. Nota JA, Coles ME. Shorter sleep duration and longer sleep onset latency are related to difficulty disengaging attention from negative emotional images in individuals with elevated transdiagnostic repetitive negative thinking. *J Behav Ther Exper Psychiatry* 2018;58:114-22.
105. Ciaramidaro A, Bolte S, Schlitt S et al. Transdiagnostic deviant facial recognition for implicit negative emotion in autism and schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2018;28:264-75.
106. 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.
107. Conway CC, Hammen C, Brennan PA. Optimizing prediction of psychosocial and clinical outcomes with a transdiagnostic model of personality disorder. *J Pers Disord* 2016;30:545-66.
108. Sabharwal A, Szekely A, Kotov R et al. Transdiagnostic neural markers of emotion-cognition interaction in psychotic disorders. *J Abnorm Psychol* 2016;125:907-22.
109. Samtani S, McEvoy PM, Mahoney AEJ et al. Examining a transdiagnostic measure of repetitive thinking in depressed, formerly depressed and never-depressed individuals. *J Affect Disord* 2018;229:515-22.
110. Pietrzak RH, Rosenheck RA, Cramer JA et al. Elucidating the transdiagnostic dimensional structure of trauma-related psychopathology: findings from VA cooperative study 504 -risperidone treatment for military service related chronic post traumatic stress disorder. *J Affect Disord* 2015;172:331-6.
111. Grisanzio KA, Goldstein-Piekarski AN, Wang MY et al. Transdiagnostic symptom clusters and associations with brain, behavior, and daily function in mood, anxiety, and trauma disorders. *JAMA Psychiatry* 2018;75: 201-9.
112. Sheffield JM, Kandala S, Tamminga CA et al. Transdiagnostic associations between functional brain network integrity and cognition. *JAMA Psychiatry* 2017;74:605-13.
113. MacNamara A, Klumpp H, Kennedy AE et al. Transdiagnostic neural correlates of affective face processing in anxiety and depression. *Depress Anxiety* 2017;34:621-31.
114. Keil V, Asbrand J, Tuschen-Caffier B et al. Children with social anxiety and other anxiety disorders show similar deficits in habitual emotional

- regulation: evidence for a transdiagnostic phenomenon. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2017;26:749-57.
115. Jauhar S, Nour MM, Veronese M et al. A test of the transdiagnostic dopamine hypothesis of psychosis using positron emission tomographic imaging in bipolar affective disorder and schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2017;74:1206-13.
 116. Gong QY, Hu XY, Pettersson-Yeo W et al. Network-level dysconnectivity in drug-naive first-episode psychosis: dissociating transdiagnostic and diagnosis-specific alterations. *Neuropsychopharmacology* 2017;42:933-40.
 117. Feldker K, Heitmann CY, Neumeister P et al. Transdiagnostic brain responses to disorder-related threat across four psychiatric disorders. *Psychol Med* 2017;47:730-43.
 118. Chen X, Liu C, He H et al. Transdiagnostic differences in the resting-state functional connectivity of the prefrontal cortex in depression and schizophrenia. *J Affect Disord* 2017;217:118-24.
 119. Sunderland M, Carragher N, Chapman C et al. The shared and specific relationships between exposure to potentially traumatic events and transdiagnostic dimensions of psychopathology. *J Anxiety Disord* 2016;38:102-9.
 120. Bedwell JS, Butler PD, Chan CC et al. Transdiagnostic psychiatric symptoms related to visual evoked potential abnormalities. *Psychiatry Res* 2015;230:262-70.
 121. Spielberg JM, Miller GA, Warren SL et al. Transdiagnostic dimensions of anxiety and depression moderate motivation-related brain networks during goal maintenance. *Depress Anxiety* 2014;31:805-13.
 122. McEvoy PM, Thibodeau MA, Asmundson GJG. Trait repetitive negative thinking: a brief transdiagnostic assessment. *J Exper Psychopathol* 2014;5:382-98.
 123. Hagensmaars MA, van Minnen A, Hoogduin CAL et al. A transdiagnostic comparison of trauma and panic memories in PTSD, panic disorder, and healthy controls. *J Behav Ther Exper Psychiatry* 2009;40:412-22.
 124. Corcoran R, Rowse G, Moore R et al. A transdiagnostic investigation of 'theory of mind' and 'jumping to conclusions' in patients with persecutory delusions. *Psychol Med* 2008;38:1577-83.
 125. Goldschmidt AB, Crosby RD, Cao L et al. Network analysis of pediatric eating disorder symptoms in a treatment-seeking, transdiagnostic sample. *J Abnorm Psychol* 2018;127:251-64.
 126. Forbush KT, Hagan KE, Kite BA et al. Understanding eating disorders within internalizing psychopathology: a novel transdiagnostic, hierarchical-dimensional model. *Compr Psychiatry* 2017;79:40-52.
 127. Rodriguez-Seijas C, Stohl M, Hasin DS et al. Transdiagnostic factors and mediation of the relationship between perceived racial discrimination and mental disorders. *JAMA Psychiatry* 2015;72:706-13.
 128. Vann A, Strodl E, Anderson E. The transdiagnostic nature of metacognitions in women with eating disorders. *Eat Disord* 2014;22:306-20.
 129. Curzio O, Maestro S, Rossi G et al. Transdiagnostic vs. disorder-focused perspective in children and adolescents with eating disorders: findings from a large multisite exploratory study. *Eur Psychiatry* 2018;49:81-93.
 130. Reininghaus U, Bohnke JR, Hosang G et al. Evaluation of the validity and utility of a transdiagnostic psychosis dimension encompassing schizophrenia and bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2016;209:107-13.
 131. Hsu KJ, Beard C, Rifkin L et al. Transdiagnostic mechanisms in depression and anxiety: the role of rumination and attentional control. *J Affect Disord* 2015;188:22-7.
 132. McEvoy PM, Watson H, Watkins ER et al. The relationship between worry, rumination, and comorbidity: evidence for repetitive negative thinking as a transdiagnostic construct. *J Affect Disord* 2013;151:313-20.
 133. McEvoy PM, Mahoney AEJ. Intolerance of uncertainty and negative metacognitive beliefs as transdiagnostic mediators of repetitive negative thinking in a clinical sample with anxiety disorders. *J Anxiety Disord* 2013;27:216-24.
 134. Zimmerman M, Morgan T, Stanton K. The severity of psychiatric disorders. *World Psychiatry* 2018;17:258-75.
 135. Tyrer P. Dimensions fit the data, but can clinicians fit the dimensions? *World Psychiatry* 2018;17:295-6.
 136. Fulford K, Handa A. Categorical and/or continuous? Learning from vascular surgery. *World Psychiatry* 2018;13:304-5.
 137. Strickland CM, Hopwood CJ, Bornovalova MA et al. Categorical and dimensional conceptions of personality pathology in DSM-5: toward a model-based synthesis. *J Pers Disord* (in press).
 138. Jauhar S, Krishnadas R, Nour MM et al. Is there a symptomatic distinction between the affective psychoses and schizophrenia? A machine learning approach. *Schizophr Res* 2018;202:241-7.
 139. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association, 1994.
 140. Parnas J. Differential diagnosis and current polythetic classification. *World Psychiatry* 2015;14:284-7.
 141. Jablensky A. The dialectic of quantity and quality in psychopathology. *World Psychiatry* 2018;17:300-1.
 142. Parnas J, Henriksen MG. Epistemological error and the illusion of phenomenological continuity. *World Psychiatry* 2016;15:126-7.
 143. Zachar P. Quantitative classification as (re-)descriptive psychopathology. *World Psychiatry* 2018;17:294-5.
 144. Fusar-Poli P, Raballo A, Parnas J. What is an attenuated psychotic symptom? On the importance of the context. *Schizophr Bull* 2017;43:687-92.
 145. Parnas J. The RDoC program: psychiatry without psyche? *World Psychiatry* 2014;13:46-7.
 146. Ghaemi SN. Feeling and time: the phenomenology of mood disorders, depressive realism, and existential psychotherapy. *Schizophr Bull* 2007;33:122-30.
 147. Parnas J. Delusions, epistemology and phenophobia. *World Psychiatry* 2015;14:174-5.
 148. Pearl SB, Norton PJ. Transdiagnostic versus diagnosis specific cognitive behavioural therapies for anxiety: a meta-analysis. *J Anxiety Disord* 2017;46:11-24.
 149. Roy-Byrne P. Transdiagnostic cognitive behavioral therapy and the return of the repressed. *JAMA Psychiatry* 2017;74:867-8.
 150. Reed GM. HiTOP must meet the use requirements of the ICD before it can aspire to replace it. *World Psychiatry* 2018;17:297-8.
 151. Wittchen H, Beesdo-Baum K. "Throwing out the baby with the bathwater"? Conceptual and methodological limitations of the HiTOP approach. *World Psychiatry* 2018;17:298-9.

DOI:10.1002/wps.20631

Eficacia de antipsicóticos orales de segunda generación a largo plazo en pacientes con esquizofrenia y trastornos relacionados: un análisis sistemático y metanálisis de comparaciones directas

Taishiro Kishimoto¹⁻⁴, Katsuhiko Hagi^{2,5}, Masahiro Nitta⁵, John M. Kane²⁻⁴, Christoph U. Correll^{2-4,6}

¹Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan; ²Zucker Hillside Hospital, Psychiatry Research, Northwell Health, Glen Oaks, New York, NY, USA; ³Donald and Barbara Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Hempstead, New York, NY, USA; ⁴Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset, New York, NY, USA; ⁵Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd., Tokyo, Japan; ⁶Department of Child and Adolescent Psychiatry, Charité Universitätsmedizin, Berlin, Germany

Se recomiendan antipsicóticos de segunda generación (SGA) para el tratamiento de mantenimiento en la esquizofrenia. Sin embargo, no está clara la eficacia comparativa a largo plazo entre los SGA. Aquí proporcionamos un análisis sistemático y metanálisis de estudios aleatorizados de ≥ 6 meses en que se comparan SGA de manera directa en el tratamiento de esquizofrenia y trastornos relacionados. El criterio principal de valoración fue la suspensión por todas las causas. Los criterios secundarios de valoración fueron eficacia y tolerabilidad, es decir, suspensión relacionada con trastornos mentales, con ineficacia o con intolerabilidad, recaídas, hospitalización, remisión, funcionamiento, calidad de vida y efectos adversos. Se calculó el cociente de riesgo combinado y la diferencia media estandarizada utilizando modelos de efectos aleatorios. En 59 estudios ($N = 45.787$) que duraron $47,4 \pm 32,1$ semanas (rango 24-186), no surgió superioridad constante de algún SGA en las variables de eficacia y tolerabilidad. En relación con la suspensión por todas las causas, clozapina, olanzapina y risperidona fueron significativamente ($p < 0,05$) superiores a otros SGA diversos, mientras que quetiapina fue inferior a varios otros SGA. Por lo que respecta a psicopatología, clozapina y olanzapina fueron superiores a otros SGA diversos, mientras que quetiapina y ziprasidona fueron inferiores a otros SGA diversos. Los datos de otros desenlaces de eficacia fueron escasos. Por lo que respecta a suspensión relacionada con intolerabilidad, risperidona fue superior y clozapina fue inferior a varios otros SGA. En cuanto a aumento de peso, olanzapina fue peor que todos los demás SGA no clozapínicos comparados y risperidona fue significativamente peor que varios otros SGA. En relación con el aumento de prolactina, risperidona y amisulprida fueron significativamente peores que varios otros SGA. Con respecto a parkinsonismo, olanzapina fue superior a risperidona, sin diferencias significativas relacionadas con acatisia. En cuanto a sedación y somnolencia, clozapina y quetiapina fueron significativamente peores que algunos otros SGA. En resumen, surgieron diferentes patrones de eficacia y tolerabilidad de los SGA a largo plazo. Los perfiles de riesgo-beneficio a largo plazo de SGA específicos deben ajustarse a pacientes individuales para optimizar los resultados del tratamiento de mantenimiento.

Key words: Antipsicóticos de segunda generación, tratamiento de mantenimiento, estudios aleatorizados controlados, suspensión del tratamiento, eficacia, tolerabilidad, clozapina, olanzapina, risperidona.

(Kishimoto T, Hagi K, Nitta M et al. Long-term effectiveness of oral second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and related disorders: a systematic review and meta-analysis of direct head-to-head comparisons. World Psychiatry 2019;18:208-224)

La esquizofrenia es un trastorno mental cuya evolución generalmente se caracteriza por recidivas repetidas al igual que agravamiento del trastorno mental y el funcionamiento social y, por tanto, precisa tratamiento de mantenimiento¹⁻³. Los antipsicóticos son eficaces para la prevención de recaídas en pacientes crónicos y en su primer episodio^{4,5}, pues reducen dos a seis tantos el riesgo de recaídas en comparación con ningún tratamiento antipsicótico^{2,4-6}.

Un metanálisis previo realizado por nuestro grupo, en que se compararon antipsicóticos de segunda generación (SGA) con antipsicóticos de primera generación (FGA), mostró que los primeros como grupo eran superiores a los segundos por lo que respecta a prevención de recaídas, suspensión por todas las causas y otros desenlaces relacionados con recaídas³.

Pese a la importancia del tratamiento a largo plazo en la esquizofrenia, en la cual la magnitud de beneficios y riesgos de medicamentos puede ser diferente del tratamiento en fase aguda, no se dispone de un metanálisis comparativo exhaustivo sobre efectividad, eficacia y tolerabilidad a largo plazo entre los SGA orales⁷.

Aunque un metanálisis se enfocó en estudios de mantenimiento que comparaban antipsicóticos con placebo², las comparaciones indirectas utilizando placebo como el compuesto de comparación común no son concluyentes⁸. Además, un metanálisis de tratamiento múltiple, que comprende comparaciones indirectas, no necesariamente es ideal, sobre todo cuando es limitado el número de estudios que comparan directamente los antipsicóticos y cuando no se puede confirmar la homogeneidad de estos estudios⁹.

Es importante conocer efectividad, eficacia y tolerabilidad comparativas de los SGA en el tratamiento de la esquizofrenia a largo plazo⁷. Específicamente, es necesario ponderar diferencias en el riesgo de efectos secundarios⁹⁻¹¹, algunos de los cuales pueden aumentar con el tiempo, tomando en cuenta posibles diferencias en efectividad y eficacia a largo plazo.

Aquí informamos los resultados del primer metanálisis exhaustivo de estudios aleatorizados controlados directos en que se comparan dos o más SGA en el tratamiento de la esquizofrenia a largo plazo, con el fin de evaluar efectividad, eficacia y tolerabilidad comparativas de estos medicamentos.

MÉTODOS

El metanálisis fue realizado apeguándose a las recomendaciones de PRISMA¹².

Criterios de búsqueda e inclusión

Llevamos a cabo una búsqueda electrónica sin restricciones de lenguaje utilizando las bases de datos de MEDLINE/PubMed, la biblioteca Cochrane, ISI Web of Science, PsycINFO, CINAHI, y el registro de estudios clínicos de *US National Institutes of Health* (<http://www.clinicaltrials.gov>). Se utilizaron los siguientes términos

de búsqueda: antipsicótico(s); neuroléptico(s); nombres individuales de SGA; esquizofrenia; aleatorio, aleatoriamente, aleatorizado; y mantenimiento, recaída y suspensión o largo plazo. La última búsqueda se hizo el 29 de octubre de 2018. La búsqueda electrónica se complementó mediante una búsqueda manual de listas de referencia de estudios y análisis relevantes. Los autores y las compañías fueron contactados para proporcionar información faltante y datos no publicados.

Incluimos comparaciones aleatorizadas directas de SGA orales en adultos con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo que informaron suspensión del tratamiento, independientemente de que la aleatorización se hubiese realizado durante la fase aguda o la de mantenimiento. Puesto que nuestro propósito fue centrarnos en la efectividad comparativa de los SGA a largo plazo, solo incluimos estudios de comparación directa que duraron ≥ 6 meses.

Excluimos estudios con más de $> 20\%$ de pacientes sin esquizofrenia/trastorno esquizoafectivo. Dado que la formulación inyectable de acción prolongada mejora el cumplimiento y por tanto tiene un efecto importante en el desenlace a largo plazo^{13,14}, excluimos estudios sobre antipsicóticos de acción prolongada.

La búsqueda, selección de la literatura y extracción de datos fueron realizadas de manera independiente por ≥ 2 revisores (KH, MN, TK, CC). Los desacuerdos se resolvieron por consenso.

Crterios de valoración

El criterio principal de valoración fue la suspensión por todas las causas al final del estudio.

Los criterios secundarios de valoración consistieron en: a) cambio en la puntuación psicopatológica, medida mediante la Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS), la Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica (BPRS) o la Impresión Clínica Global - Gravedad (CGI-S) (los modelos mixtos o última observación considerada se priorizaron en relación con el análisis de casos observados); b) suspensión relacionada con ineficacia (según lo comunicaron los autores del estudio original); c) suspensión relacionada con intolerabilidad (según lo informaron los autores del estudio original); d) recaída (según lo informaron los autores del estudio original); e) hospitalización; f) remisión (según lo informaron los autores del estudio original); g) puntuación de funcionamiento; h) calidad de vida (QOL); e i) eventos adversos.

Los eventos adversos fueron: aumento de peso (como cambio desde el inicio o proporción de pacientes con aumento clínicamente significativo); aumento de prolactina (como cambio desde el inicio o proporción de pacientes con hiperprolactinemia); efectos adversos neuromotores, incluido parkinsonismo evaluado con la Escala de Evaluación de Simpson-Angus o uso de anticolinérgicos, acatisia y discinesia; y sedación o somnolencia.

Análisis de datos

Se compararon SGA en forma individual para cada variable. Aplicamos un análisis de variable por intención de tratar (ITT) «una vez-analizado-aleatorizado». En estudios en los que se efectuó seguimiento a pacientes incluso después que se les interrumpió la medicación originalmente asignada durante el periodo de estudio, analizamos la variable primaria con base solo en la primera medicación pero, para las variables secundarias, extrajimos y analizamos los datos según se comunicaron en la muestra de ITT.

El cociente de riesgos (RR) combinado y la diferencia de medias estandarizada (SMD) con intervalos de confianza (IC) del 95% se calcularon utilizando modelos de efectos aleatorios¹⁵. Valores de RR de < 1 indican superioridad del primer SGA para los desenlaces negativos (como la suspensión por todas las causas, recaída, suspensión relacionada con ineficacia y suspensión relacionada con intolerabilidad), mientras que valores de RR > 1 indican superioridad para el único desenlace positivo, la remisión. Por sencillez ajustamos las magnitudes de efecto, de manera que las SMD de < 0 indican superioridad del primer SGA, independientemente de si un valor más bajo (por ejemplo, trastorno mental) o un valor más alto (por ejemplo, funcionamiento, QOL) fuese un desenlace positivo.

Se calculó el número necesario a tratar (NNT) cuando las diferencias en las variables categóricas fueron significativas. La heterogeneidad solo se inspeccionó cuando se realizaron dos estudios o más, utilizando la prueba de χ^2 ($p < 0,1$ indicativa de heterogeneidad significativa)¹⁶ y estadística de la I^2 ($I^2 \geq 50\%$ indica heterogeneidad significativa)¹⁷. Para evaluar la calidad del estudio, utilizamos la escala de Jadad¹⁸, que proporciona una puntuación sumaria para los análisis de sensibilidad.

Además, se llevaron a cabo análisis de subgrupo definidas *a priori* de la variable principal (cuando existían ≥ 2 estudios), tratando de identificar moderadores potenciales, sesgos metodológicos y si los hallazgos se extendían a subpoblaciones o grupos de tratamiento clínicamente relevantes. Los análisis de subgrupos incluyeron: a) fecha de aleatorización (fase aguda frente a mantenimiento); b) patrocinio (patrocinador específico de la medicación frente a estudio académico); c) calidad del estudio (puntuación de Jadad alta frente a baja)¹⁸; d) ocultamiento (abierto o enmascaramiento simple frente a doble); e) ubicación (internacional/Estados Unidos/Europa/Asia); f) dosis (fija frente a flexible), y g) primer episodio frente a enfermedad crónica.

Se utilizó metanálisis exhaustivo, versión 2 (Biostat, NJ, USA) para todos los análisis bilaterales, con alfa = 0,05, sin ajustes con respecto a múltiples comparaciones. El sesgo de publicación se evaluó con el gráfico de embudo, prueba de regresión de Egger¹⁹ y el método de podar y completar (“*trim and fill*”)²⁰ para el criterio principal de valoración, siempre que se analizaron tres o más estudios.

RESULTADOS

Búsqueda y características de estudio

Se identificó un total de 8.611 referencias (Figura 1). Después de descartar 152 duplicados, excluimos 7.823 de las 8.459 referencias restantes con base en la inspección de título y resumen. De 113 referencias sujetas a inspección del texto completo, 54 artículos fueron eliminados a causa de: participantes inadecuados (N = 17), análisis/editorial (N = 11), sin datos utilizables (N = 10), medicación inapropiada (N = 6), estudio a corto plazo (N = 4), aleatorización nula/inadecuada (N = 3) y resúmenes de congresos de estudios ya incluidos (N = 3).

En conjunto, incluimos 63 estudios²¹⁻⁸³ (59 estudios aleatorizados) con 45.787 participantes (mediana: 255 participantes/estudio, rango de 12 a 18.154) (Tabla 1). La media de edad de la población fue $37,6 \pm 7,0$ años; $62,1 \pm 13,3\%$ eran del género masculino y $61,1 \pm 28,8\%$ eran caucásicos. La media de duración del estudio fue $47,4 \pm 32,1$ semanas (rango; 24 - 186).

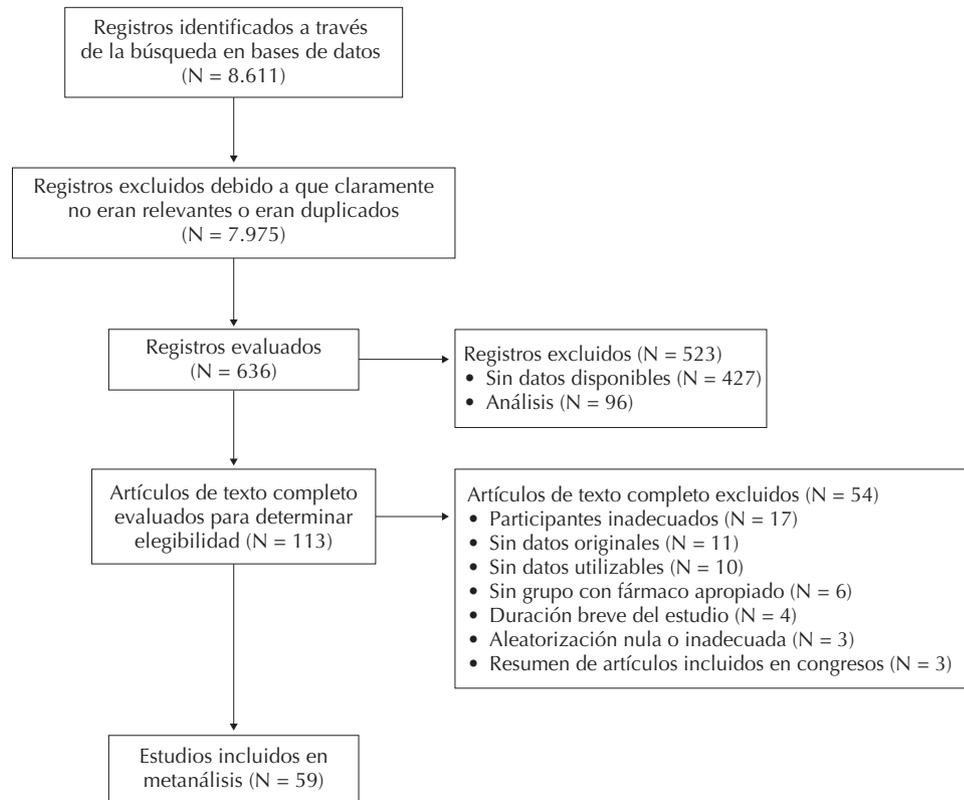


Figura 1 Organigrama PRISMA

En 46 estudios se incluyeron pacientes con múltiples episodios, en ocho se incluyó exclusivamente a pacientes con un primer episodio, en cuatro se incluyó exclusivamente a pacientes resistentes a tratamiento (todos los estudios fueron sobre clozapina), y en uno no se informó el número de episodios de pacientes incluidos⁷⁹.

Treinta y cuatro estudios fueron a doble ciego, 20 fueron abiertos y cinco tuvieron evaluadores con enmascaramiento. Cuarenta estudios fueron patrocinados por compañías farmacéuticas, 18 fueron financiados por organismos públicos, y la financiación fue dudosa en un estudio⁷⁷.

El número de estudios con cada SGA individual fue: 43 para olanzapina, 27 para risperidona, 15 para quetiapina, 12 para ziprasidona, 12 para aripiprazol, ocho para clozapina, cuatro para amisulprida, cuatro para asenapina, dos para lurasidona, dos para paliperidona, uno para blonanserina, uno para cariprazina y uno para sertindol.

En 39 estudios (66,1%) se aleatorizó a los pacientes en la fase aguda, en 18 (30,5%) en la fase de mantenimiento, mientras que el lapso de seguimiento de aleatorización fue dudoso en dos estudios (3,4%)^{60,64}. En dos estudios^{33,76} se utilizó un diseño enriquecido, por cuanto los pacientes estabilizados con el medicamento A fueron aleatorizados a tratamiento continuado o cambiados al medicamento B. Dos estudios^{70,75} tuvieron un diseño de seguimiento “naturalista”, dado que se permitieron cambios en los medicamentos originalmente asignados.

En 11 estudios se informó recaída, y en seis remisión. La definición de recaída fue variable y solo dos estudios utilizaron los mismos criterios^{28,47}. Tres^{8,31,37} de seis estudios en que se informó remisión se utilizaron los criterios de Andreasen et al⁸⁴.

Criterio principal de valoración: suspensión por todas las causas

En 59 estudios, las magnitudes de efectos combinadas de pares de SGA individuales relacionadas con la suspensión por todas las causas se muestran en la Figura 2.

Clozapina tuvo una suspensión por todas las causas significativamente más baja que quetiapina (un estudio, N = 64, RR = 0,59, IC del 95%: 0,42 - 0,83, $p = 0,002$) y risperidona (cuatro estudios, N = 216, RR = 0,74, IC del 95%: 0,57 - 0,95, $p = 0,020$, $I^2 = 5,1\%$). Olanzapina tuvo una suspensión por todas las causas significativamente más baja en comparación con paliperidona (un estudio, N = 459, RR = 0,64, IC del 95%: 0,46 - 0,90; $p = 0,010$), quetiapina (ocho estudios, N = 1.942, RR = 0,79, IC del 95%: 0,71 - 0,89, $p < 0,001$, $I^2 = 55,8\%$), risperidona (16 estudios, N = 3.131, RR = 0,88, IC del 95%: 0,83 - 0,93 $p < 0,001$, $I^2 = 0,0\%$) y ziprasidona (ocho estudios, N = 20.225 RR = 0,82, IC del 95%: 0,77 - 0,87, $p < 0,001$, $I^2 = 37,0\%$). Risperidona tuvo una suspensión por todas las causas significativamente más baja que sertindol (un estudio, N = 9.809, RR = 0,83, IC del 95%: 0,80 - 0,86, $p < 0,001$) y ziprasidona (tres estudios, N = 906 RR = 0,90, IC del 95%: 0,83 - 0,98, $p = 0,012$, $I^2 = 0,0\%$).

Otras diferencias significativas fueron las siguientes: suspensión por todas las causas significativamente más baja para amisulprida frente a quetiapina (un estudio), N = 208, RR = 0,63, IC del 95%: 0,44 - 0,89, $p = 0,009$); suspensión por todas las causas significativamente más alta para aripiprazol frente a olanzapina (ocho estudios, N = 2.117, RR = 1,17, IC del 95%: 1,05 - 1,30, $p = 0,006$, $I^2 = 28,8$); suspensión por todas las causas significativamente más

Tabla 1 Características de estudios incluidos

Estudio	País	Enmascaramiento	N. pacientes	Momento de aleatorización	Duración (semanas)	Primer episodio/enfermedad crónica	Media de edad	% masculino	Comparación	Dosis (media mg/día)	Puntuación de Jidad
Addington et al ²¹	Internacional	DB	139	Mantenimiento	44	Enfermedad crónica	34,6	65,5	RIS vs. ZIP	8; 11,4	3
Alvarez et al ²² ; Ciudad et al ²⁴	España	DB	50	Agudo	24	Enfermedad crónica	38,4	70,0	OLZ vs. ZIP	15; 107,4	3
Alvarez et al ²³	España	OL	235	Mantenimiento	48	Enfermedad crónica	36,5	72,3	OLZ vs. RIS	12,2; 4,9	2
Brier et al ²⁵	Internacional	DB	548	Agudo	28	Enfermedad crónica	39,2	64,2	OLZ vs. ZIP	15,27; 115,96	3
Chan et al ²⁶	Taiwán	RB	60	Agudo	24	Enfermedad crónica	45,4	35,0	OLZ vs. RIS	4,1; 12,6	3
Chrzanoski et al ²⁷	Internacional	OL	214	Agudo	52	Enfermedad crónica	41,5	54,0	APZ vs. OLZ	22; 14,2	2
Citrome et al ²⁸	Internacional	DB	629	Mantenimiento	52	Enfermedad crónica	41,7	69,0	LUR vs. RIS	84,7; 4,3	4
Crespo-Facorro et al ²⁹	España	OL	202	Agudo	52	Primer episodio	32,0	53,5	APZ vs. QTP vs. ZIP	11,6; 311,4; 61,0	3
Crespo-Facorro et al ³⁰	España	OL	174	Agudo	156	Primer episodio	27,3	62,1	OLZ vs. RIS	12,9; 3,4	1
De Arce Córdón et al ³¹ ; Gaebel et al ³²	Internacional	OL	711	Mantenimiento	104	Enfermedad crónica	41,6	57,8	APZ vs. QTP	15,1; 413,4	2
Deberdt et al ³³	EUA	DB	133	Mantenimiento (diseño enriquecido)	26	Enfermedad crónica	44,0	NR	OLZ vs. QTP	16,9; 469,7	3
Durgam et al ³⁴	Internacional	DB	120	Agudo	26	Enfermedad crónica	39,6	59,2	ASN vs. OLZ	Dosis fija: 5 o 10; 15	4
Fleischacker et al ³⁵	Internacional	DB	488	Agudo	46	Enfermedad crónica	36,6	56,8	APZ vs. OLZ	23,0; 15,4	4
Kahn et al ³⁶	Internacional	OL	498	Agudo	52	Primer episodio	26,0	60,0	AMI vs. OLZ vs. QTP vs. ZIP	450,8; 12,6; 498,6; 107,2	3
Kane et al ³⁷	Internacional	DB	566	Agudo	28	Enfermedad crónica	37,8	67,8	APZ vs. OLZ	19,3; 16,7	3
Keefe et al ³⁸	Internacional	DB	414	Agudo	52	Enfermedad crónica	39,1	71,3	OLZ vs. RIS	12,3; 5,2	3
Kern et al ³⁹	EUA	OL	255	Agudo	26	Enfermedad crónica	40,0	64,5	APZ vs. OLZ	NR	2
Kinon et al ⁴⁰	EUA	DB	346	Agudo	24	Enfermedad crónica	41,1	65,9	OLZ vs. QTP	15,6; 455,8	4
Kinon et al ⁴¹	EUA	DB	394	Agudo	24	Enfermedad crónica	41,6	62,9	OLZ vs. ZIP	Dosis fija: 10 o 15 o 20; 80 o 120 o 160	3
Kishi et al ⁴²	Japón	RB	44	Agudo	24	Enfermedad crónica	39,5	40,9	APZ vs. BLO	11,5; 10,3	4
Kumar et al ⁴³	India	DB	71	Mantenimiento	48	Enfermedad crónica	40,7	50,7	OLZ vs. RIS	14,4; 5,8	3
Lecrubier et al ⁴⁴	Francia	DB	244	Mantenimiento	26	Enfermedad crónica	37,4	68,6	AMI vs. OLZ	Dosis fija: 150; 5 o 20	3

Tabla 1 Características de estudios incluidos (*continuación*)

Estudio	País	Enmascaramiento	N. pacientes	Momento de aleatorización	Duración (semanas)	Primer episodio/enfermedad crónica	Media de edad	% masculino	Comparación	Dosis (media mg/día)	Puntuación de Jidad
Lieberman et al ⁴⁵	EUA	DB	1460	Agudo	78	Enfermedad crónica	40,6	72,3	OLZ vs. QTP vs. RIS vs. ZIP	20,1; 543,4; 3,9; 112,8	3
Liu et al ⁴⁶	China	OL	80	Agudo	52	Primer episodio	29,5	0,00	QTP vs. RIZ	420; 3,4	3
Loebel et al ⁴⁷ ; NCT00789698 ⁴⁸	Internacional	DB	327	Mantenimiento	52	Enfermedad crónica	37,6	66,8	LUR vs. QTP	NR	4
McEvoy et al ⁴⁹	EUA	OL	99	Agudo	26	Enfermedad crónica	39,7	81,0	CLO vs. OLZ vs. QTP vs. RIS	232,1; 23,4; 642,9; 4,8	2
McEvoy et al ⁵⁰	EUA	DB	400	Agudo	52	Primer episodio	24,5	73,0	OLZ vs. QTP vs. RIS	11,7; 506; 2,4	3
McQuade et al ⁵¹	Internacional	DB	317	Agudo	26	Enfermedad crónica	38,4	72,0	APZ vs. OLZ	25,1; 16,5	3
Meltzer et al ⁵²	Internacional	RB	980	Agudo	104	Enfermedad crónica	37,1	61,4	CLO vs. OLZ	274,2; 16,6	2
Meltzer et al ⁵³	EUA	DB	40	Agudo	26	Enfermedad crónica	36,8	67,5	CLO vs. OLZ	564; 33,6	4
Mortimer et al ⁵⁴	Internacional	DB	377	Agudo	24	Enfermedad crónica	37,8	65,0	AMI vs. OLZ	504; 3,5	4
Naber et al ⁵⁵	Alemania	DB	114	Agudo	26	Enfermedad crónica	34,0	61,0	CLO vs. OLZ	209; 16,2	3
Naber et al ⁵⁶ ; NCT00600756 ⁵⁷	Internacional	OL	798	Agudo	52	Enfermedad crónica	39,7	58,2	QTP vs. RIS	NR	3
Nemeth et al ⁵⁸	Internacional	DB	461	Mantenimiento	26	Enfermedad crónica	40,5	57,4	CAR vs. RIS	Dosis fija: 3 o 4 o 5 o 6; 3 o 4 o 6	5
Noordsy et al ⁵⁹	EUA	DB	107	Mantenimiento	24	Enfermedad crónica	42,0	82,2	OLZ vs. RIS	Rango: 2,5-30; 1-10	1
Parabiaghi et al ⁶⁰	Italia	OL	300	NR	52	Enfermedad crónica	42,7	58,0	APZ vs. OLZ	19,7; 13,7	3
Purdon et al ⁶¹	Canadá	DB	65	Mantenimiento	54	Enfermedad crónica	18,9	70,6	OLZ vs. RIS	11,00; 6,00	4
Ritchie et al ⁶²	Australia	OL	66	Agudo	186	Enfermedad crónica	69,5	28,8	OLZ vs. RIS	NR	2
Sanz-Fuentenebro et al ⁶³	España	OL	30	Agudo	52	Primer episodio	24,5	70,0	CLO vs. RIS	220,45; 5,43	2
Schnell et al ⁶⁴	Alemania	DB	30	NR	52	Enfermedad crónica	29,0	86,7	CLO vs. ZIP	225; 200	3
Schoemaker et al ⁶⁵	Internacional	DB	440	Mantenimiento	96	Enfermedad crónica	36,9	55,5	ASN vs. OLZ	13,4; 13,4	3
Schooker et al ⁶⁶	EUA	DB	107	Agudo	29	Enfermedad crónica	41,9	79,4	CLO vs. RIS	456,7; 6,8	4
Sechter et al ⁶⁷	Internacional	DB	310	Agudo	26	Enfermedad crónica	38,4	55,0	AMI vs. RIS	683; 6,92	3
Schreiner et al ⁶⁸	Internacional	OL	459	Agudo	26	Enfermedad crónica	38,2	58,0	OLZ vs. PAL	11,6; 6,9	3
Simpson et al ⁶⁹	EUA	DB	126	Mantenimiento	26	Enfermedad crónica	NR	NR	OLZ vs. ZIP	12,6; 135,2	2

Tabla 1 Características de estudios incluidos (*continuación*)

Estudio	País	Enmascaramiento	N. pacientes	Momento de aleatorización	Duración (semanas)	Primer episodio/enfermedad crónica	Media de edad	% masculino	Comparación	Dosis (media mg/día)	Puntuación de Jidad
Strom et al ⁷⁰	Internacional	OL	18,154	Agudo	52	Enfermedad crónica	41,1	55,0	OLZ vs. ZIO	NR	2
Stroup et al ⁷¹	EUA	DB	444	Agudo	26	Enfermedad crónica	40,8	69,0	OLZ vs. QTP vs. RIS vs. ZIP	20,5; 565,2; 4,1; 115,9	3
Stroup et al ⁷²	EUA	DB	115	Agudo	78	Enfermedad crónica	40,8	77,0	OLZ vs. QTP vs. RIS	20,7; 586,1; 3,7	3
Thomas et al ⁷³	Internacional	OL	9809	Agudo	Media: 564,0; 489,6 días	Enfermedad crónica	38,3	55,3	RIS vs. SER	Rango: 2-8; 12-20	3
Tran et al ⁷⁴	Internacional	DB	339	Agudo	28	Enfermedad crónica	36,2	34,9	OLZ vs. RIS	17,2; 7,2	3
Tunis et al ⁷⁵	EUA	OL	450	Agudo	52	Enfermedad crónica	43,0	63,0	OLZ vs. RIS	13,49; 4,95	2
Wani et al ⁷⁶	India	OL	62	Mantenimiento (diseño enriquecido)	24	Enfermedad crónica	29,8	62,9	APZ vs. OLZ	NR	1
Zhang et al ⁷⁷	China	OL	254	Agudo	52	Primer episodio	26,4	61,0	APZ vs. PAL vs. ZIP	NR	2
NCT00145496 ⁷⁸	Internacional	DB	468	Mantenimiento	26	Enfermedad crónica	42,9	73,9	ASN vs. OLZ	NR	3
NCT00206102 ⁷⁹	EUA	OL	1098	Mantenimiento	104	NR	NR	58,8	QTP vs. RIS	Rango: 200-800; 2-8	3
NCT00212836 ⁸⁰	Internacional	DB	481	Mantenimiento	26	Enfermedad crónica	40,5	68,2	ASN vs. OLZ	NR	2
NCT00236379 ⁸¹	Internacional	DB	59	Mantenimiento	24	Enfermedad crónica	39,7	NR	OLZ vs. RIS	Rango: 5-20; 2,6	3
NCT00573287 ⁸²	EUA	RB	14	Agudo	24	Primer episodio	22,4	57,1	CLO vs. RIS	Rango: 12,5-100; 0,5-5,0	1
NCT00802100 ⁸³	EUA	RB	12	Agudo	28	Enfermedad crónica	29,0	61,9	APZ vs. OLZ	NR	2

AMI, amisulprida; APZ, aripiprazol; ASN, asenapina; BLO, blonanserina; CAR, cariprazina; CLO, clozapina; LUR, lurasidona; OLZ, olanzapina; PAL, paliperidona; QTP, quetiapina; RIS, risperidona; SER, sertindol; ZIP, ziprasidona. DB, doble ciego; OL, abierto; RB, evaluador con enmascaramiento; NR, no informado.

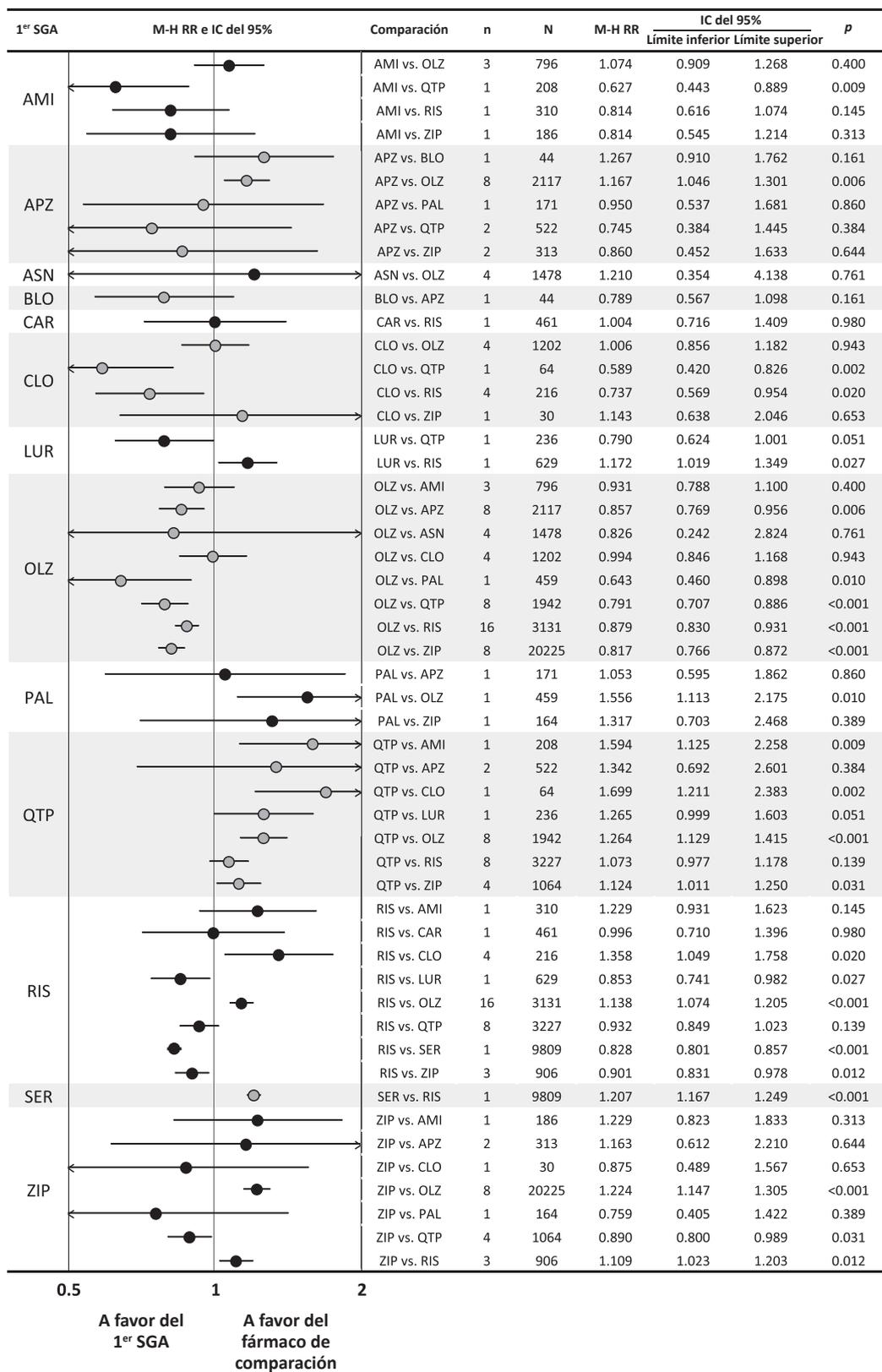


Figura 2 Resultados de comparaciones de suspensiones por todas las causas en metanálisis de antipsicóticos de segunda generación (SGA). El primer fármaco es el escrito en el lado izquierdo del gráfico, y el fármaco para comparación está escrito en la fila de comparación. AMI, amisulprida, APZ, aripiprazol; ASN, asenapina, BLO, blonanserina, CAR, cariprazina, CLO, clozapina, LUR, lurasidona, OLZ, olanzapina, PAL, paliperidona, QTP, quetiapina, RIS, risperidona, SER, sertindol, ZIP, ziprasidona, M-H RR - Cociente de riesgo de Mantel-Haenszel.

alta para lurasidona frente a risperidona (un estudio, $N = 629$, $RR = 1,17$, IC del 95%: 1,02 - 1,35, $p = 0,027$); y suspensión por todas las causas significativamente más alta para quetiapina frente a ziprasidona (cuatro estudios, $N = 1.064$, $RR = 1,12$, IC del 95%: 1,01 - 1,25, $p = 0,031$, $I^2 = 47,0\%$).

Criterios secundarios de valoración

En las comparaciones de 23 SGA en relación con psicopatología, basadas en dos estudios, surgieron las siguientes nueve diferencias significativas: aripiprazol fue superior a quetiapina y ziprasidona; clozapina fue superior a quetiapina y risperidona; lurasidona fue superior a quetiapina; olanzapina fue superior a paliperidona y risperidona; y paliperidona fue superior a aripiprazol y ziprasidona (Figura 3).

Entre las 26 comparaciones concernientes a suspensión relacionada con intolerabilidad, basadas en 50 estudios, surgieron las siguientes diferencias significativas: quetiapina fue superior a amisulprida; risperidona fue superior a clozapina, quetiapina y sertindol; y ziprasidona fue superior a clozapina (Figura 4).

Entre las 20 comparaciones relacionadas con suspensión por ineficacia, basadas en 47 estudios, surgieron las siguientes diferencias significativas: aripiprazol fue superior a quetiapina; clozapina fue superior a risperidona; lurasidona fue superior a quetiapina; y olanzapina fue superior a aripiprazol, quetiapina y ziprasidona (Figura 5).

Entre las 11 comparaciones concernientes a recaída, solo surgió una diferencia significativa: la superioridad de olanzapina con respecto a risperidona. Entre 13 comparaciones relacionadas con hospitalización, clozapina fue superior a olanzapina, y lurasidona y risperidona fueron superiores a quetiapina. Entre seis comparaciones relacionadas con remisión, lurasidona fue superior a quetiapina, y quetiapina fue superior a risperidona. Entre 12 comparaciones relacionadas con funcionamiento, aripiprazol fue superior a quetiapina, cariprazina fue superior a risperidona y clozapina fue superior a olanzapina. En 11 comparaciones relacionadas con calidad de vida, no hubo diferencias significativas entre pares de SGA.

Veinticinco comparaciones basadas en 46 estudios fueron sujetas a metanálisis en cuanto a aumento de peso. Amisulprida, aripiprazol, quetiapina, risperidona, paliperidona y ziprasidona fueron superiores a olanzapina; amisulprida, cariprazina, lurasidona y ziprasidona fueron superiores a risperidona; paliperidona fue superior a aripiprazol; y ziprasidona fue superior a paliperidona y quetiapina (Tabla 2).

El incremento de prolactina fue objeto de metanálisis en 16 comparaciones basadas en 21 estudios. Clozapina, lurasidona, olanzapina, quetiapina y ziprasidona fueron superiores a risperidona; aripiprazol y quetiapina fueron superiores a olanzapina; olanzapina, quetiapina y ziprasidona fueron superiores a amisulprida (Tabla 2).

El parkinsonismo fue objeto de metanálisis en 20 comparaciones basadas en 28 estudios: olanzapina fue superior a risperidona. La discinesia fue objeto de metanálisis en 11 comparaciones basadas en 13 estudios: ziprasidona fue superior a quetiapina. Acatisia fue objeto de metanálisis en 11 comparaciones basadas en nueve estudios; no surgieron diferencias significativas. Sedación o somnolencia fueron objeto de metanálisis en 17 comparaciones basadas en 27 estudios; olanzapina y paliperidona fueron superiores a clozapina, y risperidona fue superior a quetiapina.

Análisis de criterio principal de valoración por subgrupos

En el análisis de subgrupos, la significancia de los resultados principales se alteró en 49/267 (18,4%) análisis, pero la mayor parte de los subgrupos eran pequeños en número de estudios y pacientes. Los patrones de eficacia comparativa fueron en su mayor parte congruentes en estudios de alta calidad y estudios a doble ciego.

Con respecto al patrocinio de la industria, los resultados que mostraron inferioridad de un fármaco específico se neutralizaron cuando se incluyeron tres de 43 estudios patrocinados por laboratorio productor específico de medicación. En cambio, una variable que mostró superioridad de olanzapina fue neutralizada cuando se incluyó un estudio financiado por laboratorio productor.

En relación con el enmascaramiento, algunos resultados se modificaron cuando restringimos los análisis a estudios abiertos o con enmascaramiento. Restringiendo los análisis a solo estudios con enmascaramiento, 5/39 resultados que mostraban significancia estadística se volvieron no significativos. Restringiendo los análisis a solo estudios abiertos, 1/39 resultados no significativos se volvieron estadísticamente significativos.

Ninguno de los otros posibles moderadores de efecto abordados en los análisis de subgrupos reveló un patrón claro de efecto. No hubo análisis de subgrupos en los cuales se invirtiera la dirección de los resultados.

Sesgo de publicación

El sesgo de publicación para la suspensión por todas las causas se evaluó mediante gráfico en embudo. En nueve de once comparaciones con tres o más estudios, el gráfico en embudo fue asimétrico. Ulteriormente, aplicamos el método de podar y completar para ajustar con respecto a posible sesgo de publicación, y encontramos que las magnitudes de efecto fueron similares después del ajuste, y que la significancia para los RR no se modificó, excepto para dos comparaciones. Quetiapina fue no diferente en valores observados pero se volvió inferior a risperidona en valores ajustados (RR original = 1,07, IC del 95%: 0,98 - 1,18; RR ajustado = 1,11, IC del 95%: 1,00 - 1,24). Quetiapina fue significativamente inferior en valores observados, pero se volvió no diferente de ziprasidona en valores ajustados (RR original = 1,12; IC del 95%: 1,01 - 1,25; RR ajustado = 1,08, IC del 95%: 0,98 - 1,19).

DISCUSIÓN

En este primer metanálisis exhaustivo de efectividad, eficacia y tolerabilidad comparativas de SGA en el tratamiento de la esquizofrenia a largo plazo, que incluyó 59 estudios y 45.787 participantes, no se observó superioridad uniforme de cualquier antipsicótico individual para múltiples dominios de variables.

En relación con la suspensión por todas las causas, clozapina, olanzapina y risperidona fueron superiores a varios otros SGA, mientras que quetiapina fue inferior a varios otros SGA. Con respecto a la patología, clozapina y olanzapina fueron superiores a varios otros SGA, mientras que de nuevo, quetiapina lo mismo que ziprasidona fueron inferiores a varios otros SGA. Por lo que respecta a funcionamiento, calidad de vida y remisión, los datos fueron escasos.

En relación con la suspensión relacionada con intolerabilidad, risperidona fue superior y clozapina fue inferior a varios otros SGA.

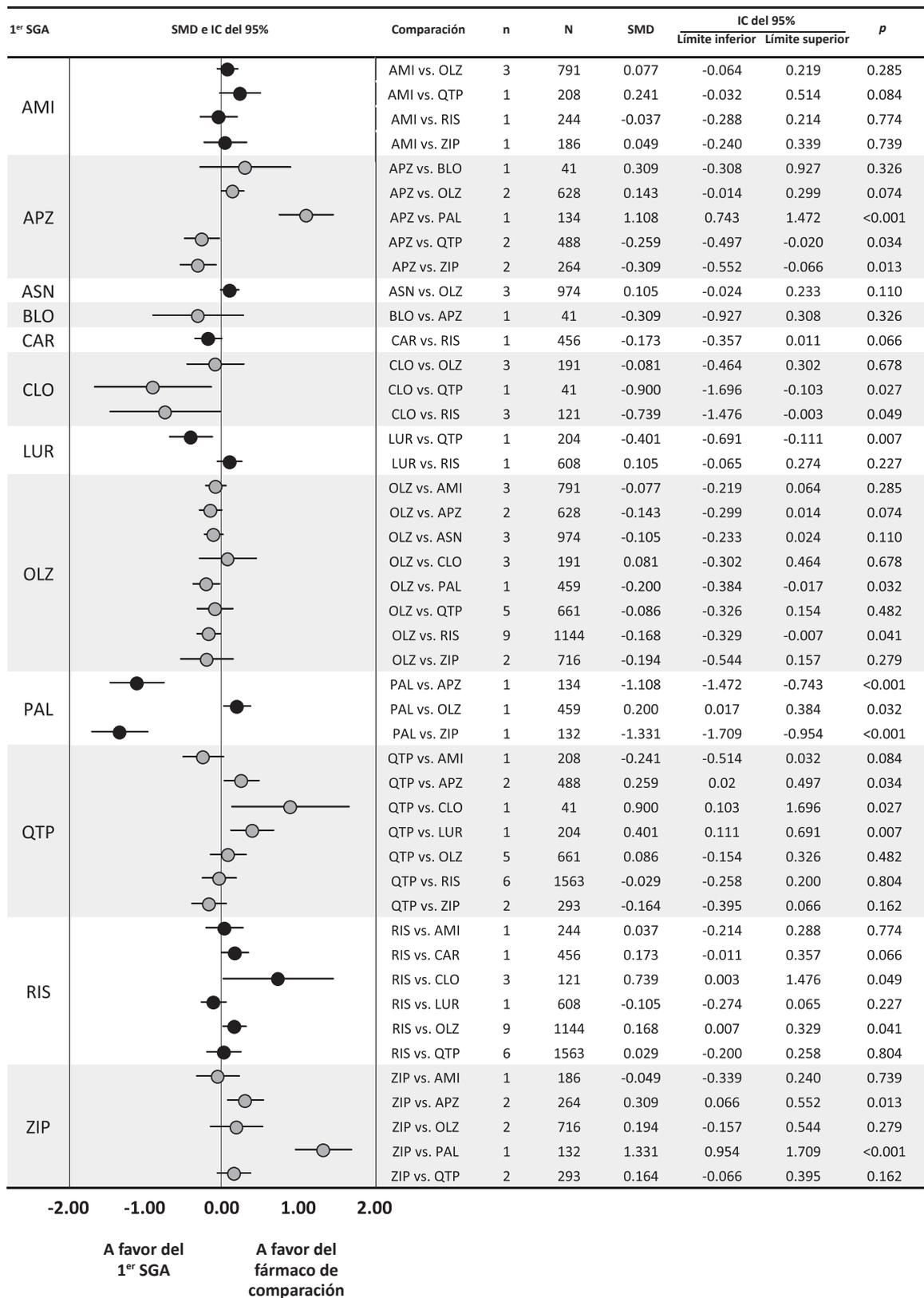


Figura 3 Resultados de comparaciones de puntuaciones en psicopatología en metanálisis de antipsicóticos de segunda generación (SGA). El primer fármaco es el descrito en el lado izquierdo del gráfico, y el fármaco de comparación está escrito en la hilera de comparación. AMI, amisulprida; APZ, aripiprazol; ASN, asenapina; BLO, blonanserina; CAR, cariprazina; CLO, clozapina; LUR, lurasidona; OLZ, olanzapina; PAL, paliperidona; QTP, quetiapina; RIS, risperidona; SER, sertindol; ZIP, ziprasidona; SMD, diferencia de medias estandarizada.

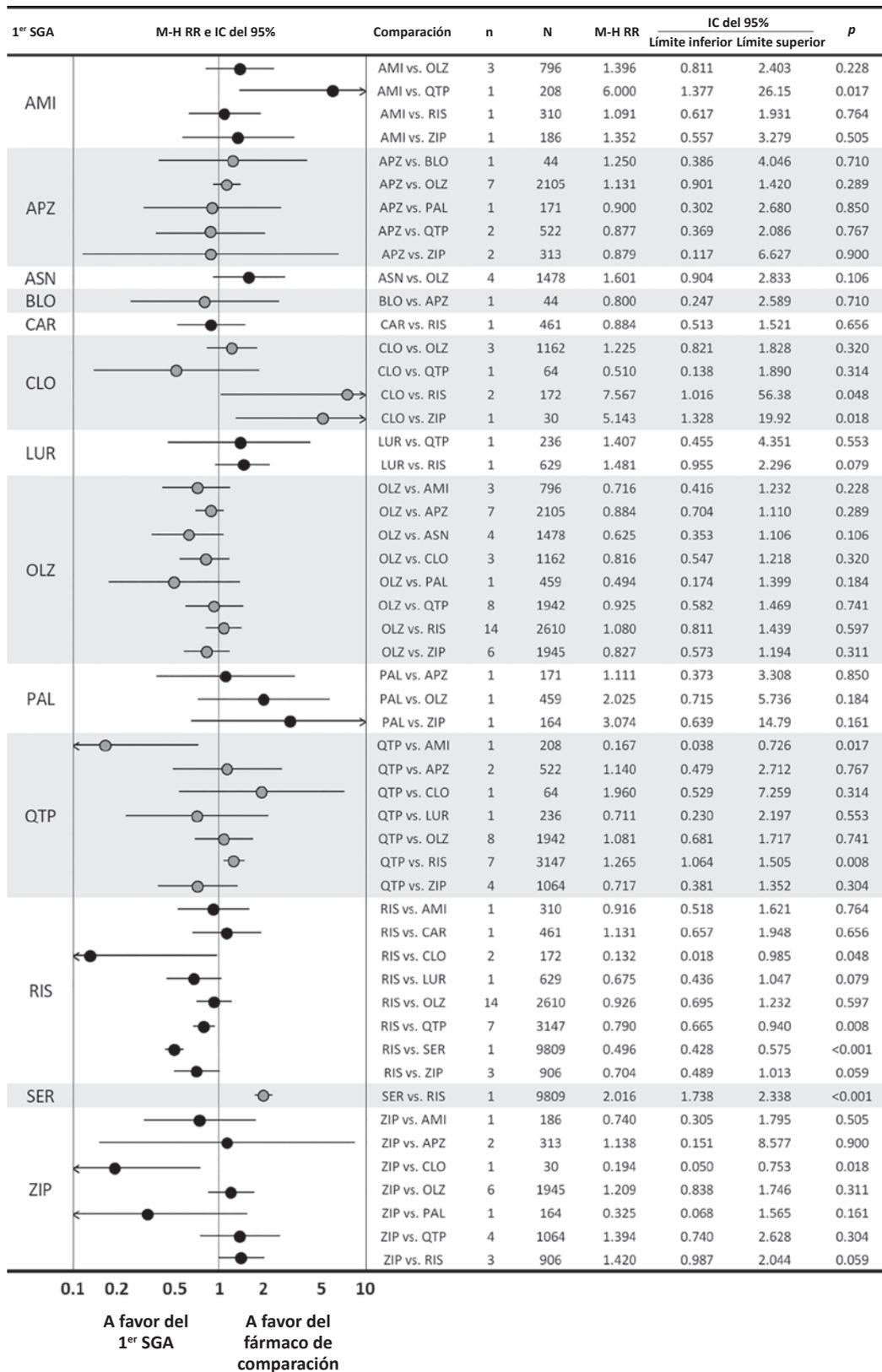


Figura 4 Resultados de comparaciones de suspensión de medicación relacionada con intolerabilidad en metanálisis de antipsicóticos de segunda generación (SGA). El primer fármaco es el escrito en el lado izquierdo del gráfico, y el fármaco de comparación es el escrito en la hilera de comparación. AMI, amisulprida; APZ, aripiprazol; ASN, asenapina; BLO, blonanserina; CAR, cariprazina; CLO, clozapina; LUR, lurasidona; OLZ, olanzapina; PAL, paliperidona; QTP, quetiapina; RIS, risperidona; SER, sertindol; ZIP, ziprasidona; M-H RR, cociente de riesgo de Mantel-Haenszel.

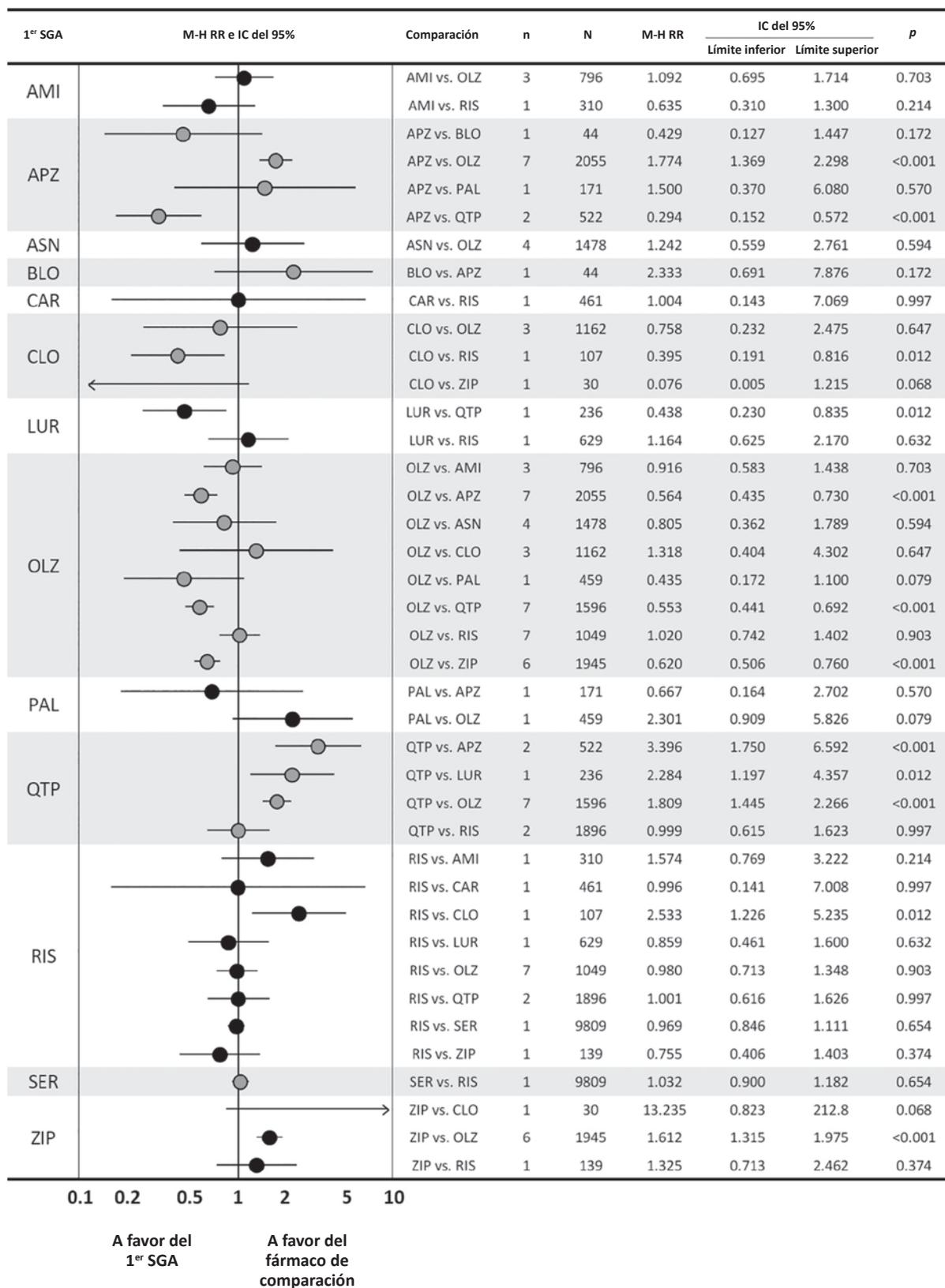


Figura 5 Resultados de comparaciones de suspensión relacionada con ineficacia en metanálisis de antipsicóticos de segunda generación (SGA). El primer fármaco es el escrito en el lado izquierdo del gráfico, y el fármaco de comparación está escrito en la fila de comparación. AMI, amisulprida; APZ, aripiprazol; ASN, asenapina; BLO, blonanserina; CAR, cariprazina; CLO, clozapina; LUR, lurasidona; OLZ, olanzapina; PAL, paliperidona; QTP, quetiapina; RIS, risperidona; SER, sertindol; ZIP, ziprasidona; SMD; M-H RR, cociente de riesgo de Mantel-Haenszel.

Tabla 2 Resultados del metanálisis para eventos adversos

Variable	Comparación	n	N	RR/SMD	IC del 95%		p	I ² (%)
					Límite inferior	Límite superior		
Acatisia	ASN vs. OLZ	1	89	-0,21	-2,00	1,58	0,818	-
	CAR vs. RIS	1	460	0,15	-0,18	0,49	0,361	-
	CLO vs. OLZ	1	58	0,44	-1,26	2,14	0,614	-
	CLO vs. QTP	1	54	-0,97	-2,03	0,08	0,071	-
	CLO vs. RIS	1	54	0,30	-1,41	2,00	0,735	-
	LUR vs. RIS	1	608	0,13	-0,04	0,30	0,131	-
	OLZ vs. QTP	2	201	-0,46	-1,66	0,75	0,459	51,2
	OLZ vs. RIS	3	548	-0,08	-0,32	0,17	0,552	17,2
	OLZ vs. ZIP	2	725	-0,11	-0,28	0,05	0,184	0,0
	QTP vs. RIS	3	1.277	0,16	-0,56	0,89	0,657	65,4
	QTP vs. ZIP	1	190	0,26	-0,42	0,93	0,458	-
	RIS vs. ZIP	1	193	-0,17	-0,97	0,64	0,683	-
Discinesia	AMI vs. OLZ	1	356	-0,11	-0,32	0,09	0,281	-
	AMI vs. RIS	1	310	0,02	-0,21	0,24	0,886	-
	ASN vs. OLZ	1	89	-1,46	-3,25	0,33	0,109	-
	CLO vs. OLZ	2	88	-0,21	-0,71	0,29	0,416	0,0
	CLO vs. QTP	1	44	0,47	-0,76	1,69	0,456	-
	CLO vs. RIS	1	45	1,01	-0,61	2,64	0,222	-
	OLZ vs. QTP	3	234	-0,35	-0,76	0,07	0,099	0,0
	OLZ vs. RIS	7	698	-0,02	-0,19	0,15	0,790	0,0
	OLZ vs. ZIP	2	701	-0,03	-0,19	0,13	0,726	0,0
	QTP vs. RIS	4	1.301	0,23	-0,28	0,74	0,375	58,8
	QTP vs. ZIP	1	165	0,52	0,05	0,99	0,030	-
	RIS vs. ZIP	1	156	0,10	-0,44	0,65	0,709	-
Parkinsonismo	AMI vs. OLZ	2	562	0,26	-0,34	0,86	0,399	77,6
	AMI vs. QTP	1	179	0,30	-0,18	0,79	0,219	-
	AMI vs. RIS	1	310	0,07	-0,15	0,29	0,539	-
	AMI vs. ZIP	1	162	0,03	-0,43	0,50	0,887	-
	APZ vs. BLO	1	44	-0,41	-1,74	0,92	0,546	-
	APZ vs. OLZ	3	1.483	0,06	-0,27	0,38	0,737	76,5
	APZ vs. QTP	2	497	-0,10	-0,45	0,25	0,585	26,6
	APZ vs. ZIP	1	124	-0,07	-0,57	0,43	0,776	-
	ASN vs. OLZ	2	529	0,08	-0,90	1,06	0,867	16,0
	CAR vs. RIS	1	460	-0,23	-0,61	0,15	0,233	-
	CLO vs. OLZ	3	201	0,13	-0,18	0,45	0,402	0,0
	CLO vs. QTP	1	53	-0,75	-1,90	0,40	0,200	-
	CLO vs. RIS	1	54	0,30	-1,41	2,00	0,735	-
	LUR vs. RIS	1	621	-0,19	-0,46	0,08	0,169	-
	OLZ vs. QTP	5	1.126	-0,08	-0,51	0,36	0,725	51,7
	OLZ vs. RIS	9	1.934	-0,28	-0,44	-0,12	0,001	28,3
	OLZ vs. ZIP	5	1.808	-0,10	-0,23	0,03	0,129	0,0
	QTP vs. RIS	4	1.953	-0,26	-0,60	0,08	0,133	60,5
	QTP vs. ZIP	4	971	-0,19	-0,55	0,18	0,323	44,1
	RIS vs. ZIP	2	725	0,40	-0,23	1,03	0,214	66,6

Tabla 2 Resultados del metanálisis para eventos adversos (*continuación*)

Variable	Comparación	n	N	RR/SMD	IC del 95%		p	I ² (%)
					Límite inferior	Límite superior		
Aumento de peso corporal	AMI vs. OLZ	3	742	-0,40	-0,54	-0,25	< 0,001	0,0
	AMI vs. QTP	1	127	-0,06	-0,41	0,29	0,749	-
	AMI vs. RIS	1	195	-0,46	-0,83	-0,10	0,013	-
	AMI vs. ZIP	1	115	0,36	-0,02	0,74	0,066	-
	APZ vs. OLZ	5	1.413	-0,63	-0,81	-0,44	< 0,001	31,7
	APZ vs. PAL	1	134	0,37	0,03	0,71	0,034	-
	APZ vs. QTP	2	501	-0,06	-0,47	0,35	0,774	53,5
	APZ vs. ZIP	2	264	0,63	-0,07	1,32	0,077	82,3
	APZ vs. BLO	1	44	0,09	-0,50	0,68	0,770	-
	ASN vs. OLZ	4	1.447	-0,39	-0,86	0,08	0,107	88,0
	CAR vs. RIS	1	431	-0,29	-0,48	-0,10	0,003	-
	CLO vs. OLZ	4	1.167	-0,33	-0,80	0,13	0,161	83,0
	CLO vs. QTP	1	54	0,02	-0,61	0,64	0,957	-
	CLO vs. RIS	3	96	-0,32	-0,78	0,14	0,172	0,0
	LUR vs. QTP	1	111	-0,13	-0,54	0,28	0,526	-
	LUR vs. RIS	1	621	-0,48	-0,65	-0,31	< 0,001	-
	OLZ vs. PAL	1	449	0,49	0,31	0,68	< 0,001	-
	OLZ vs. QTP	8	1.592	0,42	0,21	0,62	< 0,001	69,1
	OLZ vs. RIS	11	1.646	0,37	0,19	0,55	< 0,001	58,5
	OLZ vs. ZIP	6	1.509	0,74	0,62	0,85	< 0,001	9,6
PAL vs. ZIP	1	132	0,62	0,27	0,97	0,001	-	
QTP vs. RIS	8	2.813	0,01	-0,06	0,09	0,701	0,0	
QTP vs. ZIP	4	871	0,24	0,10	0,38	0,001	0,0	
RIS vs. SER	1	9.809	-0,61	-2,37	1,16	0,501	-	
RIS vs. ZIP	3	800	0,22	0,07	0,37	0,003	0,0	
Aumento de prolactina	AMI vs. OLZ	1	105	0,63	0,24	1,03	0,002	-
	AMI vs. QTP	1	84	0,62	0,18	1,07	0,006	-
	AMI vs. ZIP	1	71	1,05	0,53	1,57	< 0,001	-
	APZ vs. OLZ	4	1.686	-1,09	-1,63	-0,54	< 0,001	84,4
	APZ vs. QTP	1	382	-0,23	-1,83	1,38	0,783	-
	ASN vs. OLZ	1	89	0,07	-0,47	0,61	0,804	-
	CLO vs. OLZ	1	55	-0,29	-0,87	0,30	0,333	-
	CLO vs. QTP	1	52	0,39	-0,24	1,02	0,229	-
	CLO vs. RIS	1	50	-1,62	-2,36	-0,88	< 0,001	-
	LUR vs. RIS	1	554	-0,56	-0,74	-0,38	< 0,001	-
	OLZ vs. QTP	6	996	0,13	0,01	0,26	0,040	0,0
	OLZ vs. RIS	7	1.225	-1,05	-1,23	-0,87	< 0,001	40,7
	OLZ vs. ZIP	5	1.510	0,06	-0,16	0,27	0,596	73,1
	QTP vs. RIS	8	2.131	-1,24	-1,59	-0,90	< 0,001	84,9
	TP vs. ZIP	3	659	0,03	-0,41	0,47	0,890	82,9
	RIS vs. SER	1	9.809	0,00	-0,88	0,88	1,000	-
RIS vs. ZIP	2	596	0,93	0,75	1,10	< 0,001	0,0	

Tabla 2 Resultados del metanálisis para eventos adversos (*continuación*)

Variable	Comparación	n	N	RR/SMD	IC del 95%		p	I ² (%)
					Límite inferior	Límite superior		
Sedación o somnolencia	AMI vs. OLZ	1	377	0,99	0,46	2,16	0,989	–
	AMI vs. RIS	1	310	0,69	0,29	1,65	0,407	–
	APZ vs. BLO	1	44	0,50	0,05	5,12	0,559	–
	APZ vs. OLZ	5	1.802	0,64	0,38	1,09	0,099	68,0
	APZ vs. QTP	1	119	1,39	0,60	3,24	0,442	–
	APZ vs. ZIP	1	124	1,34	0,60	3,00	0,479	–
	ASN vs. OLZ	3	1.038	0,89	0,66	1,22	0,477	0,0
	CAR vs. RIS	1	460	0,69	0,30	1,59	0,385	–
	CLO vs. OLZ	1	956	1,86	1,54	2,23	< 0,001	–
	CLO vs. RIS	1	14	5,00	0,77	32,57	0,092	–
	LUR vs. RIS	1	621	0,76	0,52	1,12	0,166	–
	OLZ vs. PAL	1	459	2,85	1,29	6,31	0,010	–
	OLZ vs. QTP	4	1.220	0,95	0,83	1,10	0,531	0,0
	OLZ vs. RIS	7	1.656	1,14	0,99	1,32	0,064	0,0
	OLZ vs. ZIP	2	766	1,78	0,84	3,75	0,130	79,5
	QTP vs. RIS	6	3.095	1,46	1,09	1,96	0,010	78,1
	QTP vs. ZIP	3	861	1,49	0,89	2,48	0,129	56,7
	RIS vs. ZIP	3	906	1,35	0,94	1,95	0,104	41,4

Los resultados significativos ($p < 0,05$) aparecen en negritas. RR, cociente de riesgos; SMD, diferencia de medias estandarizada; AMI, amisulprida; APZ, aripiprazol; ASN, asenapina; BLO, blonanserina; CAR, cariprazina; CLO, clozapina; LUR, lurasidona; OLZ, olanzapina; PAL, paliperidona; QTP, quetiapina; RIS, risperidona; SER, sertindol; ZIP, ziprasidona. Las magnitudes de efecto para sedación o somnolencia se expresan en RR, otros en SMD. SMD < 0 y RR < 1 indican superioridad de la primera medicación.

Sin embargo, debe tenerse presente que la suspensión a consecuencia de efectos adversos suele incluir efectos adversos relacionados con ineficacia en estudios modernos y por tanto, este resultado no refleja solamente tolerabilidad.

Cuando se desglosaron en efectos adversos individuales, los patrones de superioridad o inferioridad se volvieron más claros en algunos dominios. Por ejemplo, olanzapina se asoció a más aumento de peso corporal que todos los demás SGA que no eran clozapina, mientras que ziprasidona lo fue menos que otros SGA; y amisulprida y risperidona aumentaron las concentraciones séricas de prolactina más que otros SGA. Asimismo, la sedación o somnolencia fueron más frecuentes en el tratamiento a largo plazo con clozapina y quetiapina.

Nos enfocamos en comparaciones directas para el metanálisis actual. La falta relativa de comparaciones directas entre medicamentos para mantenimiento puede generar interés en llevar a cabo un metanálisis en redes. Sin embargo, aunque tal metodología que utiliza comparaciones indirectas puede crear categorías, la falta de tantas comparaciones en sí y la heterogeneidad de los estudios realizados en diferentes poblaciones y durante varias décadas posiblemente introduzcan sesgos relevantes que no están presentes en metanálisis de estudios de comparaciones directas entre medicamentos⁹.

De hecho, comparar nuestros resultados con los de Zhao et al⁸⁵, quienes efectuaron un metanálisis en red de estudios sobre prevención de recaídas en pacientes estables con esquizofrenia que también incluyeron antipsicóticos inyectables de primera

generación y acción prolongada, surgen algunas diferencias. Por ejemplo, para la prevención de recaídas, el único resultado significativo con un SGA fue la superioridad de olanzapina con respecto a clorpromazina y haloperidol, mientras que encontramos que olanzapina era superior a risperidona (aunque con base solo en un estudio). Además, en relación con la suspensión por todas las causas, observamos una superioridad significativa de olanzapina con respecto a aripiprazol, paliperidona, quetiapina, risperidona y ziprasidona en comparaciones directas. Mientras que Zhao et al, al incluir comparaciones indirectas, encontraron que olanzapina solo era superior a aripiprazol. En consecuencia, consideramos que restringir el metanálisis exclusivamente a comparaciones aleatorizadas directas genera resultados más precisos.

¿Cuáles son las implicaciones de nuestros hallazgos para la elección de SGA en el tratamiento de la esquizofrenia a largo plazo? En primer lugar, debemos considerar la magnitud de los efectos para la suspensión por todas las causas. Puesto que estas fluctuaron de medianas a considerables, creemos que son clínicamente significativas, sobre todo en la fase de tratamiento de mantenimiento importante^{2,7,86,87}. Los resultados en relación con la psicopatología coincidieron en términos generales con los hallazgos para la suspensión por todas las causas, pues clozapina y olanzapina fueron superiores a varios otros SGA, mientras que quetiapina al parecer fue inferior, esta vez junto con ziprasidona. Sin embargo, los hallazgos de desenlaces divergentes en los efectos adversos, con desventajas específicas para clozapina, olanzapina y risperidona, resaltan el hecho de que es crucial no considerar

la eficacia y efectividad aisladas de la tolerabilidad. Por ejemplo, clozapina y olanzapina figuran entre los medicamentos con algunos de los efectos adversos más problemáticos, como aumento de peso y anomalías metabólicas^{10,88} así como, en el caso de clozapina, discrasias sanguíneas⁸⁹. Dados estos resultados incongruentes en diferentes categorías de variables, se ha de resaltar la importancia de una elección de medicación equilibrada con base en la propia situación de cada paciente.

En relación con la eficacia comparativa de clozapina y olanzapina, observamos resultados similares en el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia. Incluso en estudios dirigidos a pacientes resistentes a tratamiento, las magnitudes de efecto fueron similares. Puesto que un metanálisis en red de estudios a corto plazo en pacientes resistentes a tratamiento no mostró superioridad de clozapina frente a olanzapina, risperidona y ziprasidona⁹⁰, lo cual puede haberse debido al empleo de dosis no óptimas de clozapina o a la inclusión de pacientes no resistentes a tratamiento, se necesitan más estudios de gran calidad, a corto y largo plazo, de comparación directa entre clozapina y otros SGA.

Es necesario tomar en cuenta varias limitaciones de este estudio. Casi todas las comparaciones se basaron en relativamente pocos estudios de comparación directa. Hasta 139 del total de 250 comparaciones se basaron únicamente en un estudio, pero solo metanalizamos las variables para las cuales al menos dos estudios de comparación directa proporcionaban datos. El número de pacientes por estudio también por lo general fue pequeño, y las equivalencias de dosis utilizadas entre los estudios pudieran no haber estado equilibradas o ser uniformes. Por otra parte, el número limitado de estudios redujo la potencia de nuestros análisis de subgrupo exploradores. Asimismo, solo seis y once estudios informaron remisión y recaídas como una variable, respectivamente. Sin embargo, puesto que los trastornos mentales, la respuesta al tratamiento y el funcionamiento pueden agravarse con recaídas repetidas^{87,91}, es importante la información sobre remisión comparativa y riesgo de recaída con antipsicóticos individuales.

El momento de aleatorización en los estudios incluidos fue diferente, es decir, en algunos estudios se aleatorizó a pacientes durante la fase aguda y en otros durante la fase de mantenimiento. Además, en algunos estudios se incluyeron exclusivamente pacientes resistentes al tratamiento, mientras que en otros se incluyeron pacientes exclusivamente con primer episodio. Las definiciones de recaída y remisión variaron entre los estudios. Además, dos de los estudios incluidos tuvieron un diseño enriquecido y en dos se permitieron cambios después de la aleatorización, lo cual pudo haber afectado los resultados. Tal heterogeneidad del diseño del estudio así como las poblaciones de pacientes introduce sesgos. Sin embargo, evaluamos el efecto de las características de pacientes y diseño de estudios como posibles moderadores al llevar a cabo análisis de subgrupos.

Por último, aunque sin duda es importante la eficacia de los antipsicóticos inyectables de acción prolongada (LAI) en el tratamiento a largo plazo de la esquizofrenia⁹², excluimos estudios de LAI, ya que este aspecto ya fue metanalizado en forma exhaustiva^{13,14,93}. Incluir LAI en este metanálisis, que no están disponibles para todos los SGA, hubiese aumentado más la heterogeneidad de muestras y métodos, la complejidad de los análisis y la interpretación de los resultados.

En conclusión, los resultados de este metanálisis indican que hay algunas diferencias significativas en efectividad, eficacia y tolerabilidad entre los SGA en el tratamiento de la esquizofrenia a largo plazo. Clozapina, olanzapina y risperidona parecen ser superiores a varios otros SGA por lo que respecta a suspensión por

todas las causas, mientras que quetiapina parece ser inferior. En lo relacionado con las puntuaciones psicopatológicas, clozapina y olanzapina parecen ser superiores a varios otros SGA, en tanto que quetiapina y ziprasidona parecen ser menos eficaces. En relación con la suspensión debida a efectos adversos, solo risperidona fue superior y clozapina fue inferior a varios otros SGA.

Debido al escaso número de estudios de comparación directa, la eficacia comparativa de algunos SGA no está clara, y los resultados deben interpretarse con cautela siempre que se basen en pocos estudios. Por consiguiente, es conveniente una base de datos bastante grande que incluya muchos SGA así como variables de eficacia y tolerabilidad detalladas para guiar mejor el tratamiento a largo plazo basado en evidencia de pacientes con esquizofrenia. En particular, identificar predictores de desenlaces beneficiosos con antipsicóticos específicos aumentaría la capacidad para personalizar tratamientos.

AGRADECIMIENTOS

Esta investigación fue apoyada por *The Zucker Hillside Hospital Advanced Center for Intervention and Services Research for the Study of Schizophrenia*, apoyo económico (MH090590) del US National Institute of Mental Health. El patrocinador no tuvo ninguna injerencia en diseño, adquisición de datos, análisis de datos, interpretación de datos o redacción del estudio. Los autores expresan su agradecimiento a A. Seidman y O. Uzoma por la ayuda con la búsqueda de literatura y el resumen de datos. T. Kishimoto y K. Hagi contribuyeron en igual proporción a este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kahn RS, Sommer IE, Murray RM et al. Schizophrenia. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15067.
2. Leucht S, Tardy M, Komossa K et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379:2063-71.
3. Kishimoto T, Agarwal V, Kishi T et al. Relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of second-generation antipsychotics versus first-generation antipsychotics. *Mol Psychiatry* 2013;18:53-66.
4. Robinson D, Woerner MG, Alvir JM et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:241-7.
5. Leucht S, Barnes TR, Kissling W et al. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2003;160:1209-22.
6. Leucht S, Arnter D, Engel RR et al. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Mol Psychiatry* 2009;14:429-47.
7. Glick ID, Correll CU, Altamura AC et al. Mid-term and long-term efficacy and effectiveness of antipsychotic medications for schizophrenia: a data-driven, personalized clinical approach. *J Clin Psychiatry* 2011;72:1616-27.
8. Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*, version 5.1.0. Chichester: Wiley, 2011.
9. Correll CU, De Hert M. Antipsychotics for acute schizophrenia: making choices. *Lancet* 2013;382:919-20.
10. De Hert M, Detraux J, van Winkel R et al. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:114-26.
11. 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.
12. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6:e1000097.
13. Kishimoto T, Nitta M, Borenstein M et al. Long-acting injectable vs. oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of mirror-image studies. *J Clin Psychiatry* 2013;74:957-65.

14. Kishimoto T, Hagi K, Nitta M et al. Effectiveness of long-acting injectable vs oral antipsychotics in patients with schizophrenia: a meta-analysis of prospective and retrospective cohort studies. *Schizophr Bull* 2018;44: 603-19.
15. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7:177-88.
16. Dickersin K, Berlin JA. Meta-analysis: state-of-the-science. *Epidemiol Rev* 1992;14:154-76.
17. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557-60.
18. Jadad AR, Moore RA, Carroll D et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1-12.
19. Egger M, Davey Smith G, Schneider M et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629-34.
20. Duval S, Tweedie R. A Nonparametric "trim and fill" method of accounting for publication bias in meta-analysis. *J Am Statist Assoc* 2000;95:89-98.
21. 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.
22. Alvarez E, Bernardo M, Gutiérrez-Casares JR et al. Ziprasidone versus olanzapine in the weight gain associated with the treatment of schizophrenia: a six-month double-blind randomized parallel group study. *Eur J Psychiatry* 2012;26:248-59.
23. Alvarez E, Ciudad A, Olivares JM et al. A randomized, 1-year follow-up study of olanzapine and risperidone in the treatment of negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26: 238-49.
24. Ciudad A, Olivares JM, Bousono M et al. Improvement in social functioning in outpatients with schizophrenia with prominent negative symptoms treated with olanzapine or risperidone in a 1 year randomized, open-label trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:1515-22.
25. 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.
26. 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.
27. Chrzanowski WK, Marcus RN, Torbeyns A et al. Effectiveness of long-term aripiprazole therapy in patients with acutely relapsing or chronic, stable schizophrenia: a 52-week, open-label comparison with olanzapine. *Psychopharmacology* 2006;189:259-66.
28. Citrome L, Cucchiari 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.
29. Crespo-Facorro B, Ortiz-García de la Foz V, Mata I et al. Treatment of first-episode non-affective psychosis: a randomized comparison of aripiprazole, quetiapine and ziprasidone over 1 year. *Psychopharmacology* 2014;231:357-66.
30. Crespo-Facorro B, Pérez-Iglesias R, Mata I et al. Long-term (3-year) effectiveness of haloperidol, risperidone and olanzapine: results of a randomized, flexible-dose, open-label comparison in first-episode nonaffective psychosis. *Psychopharmacology* 2012;219:225-33.
31. de Arce Cordon R, Eding E, Marques-Teixeira J et al. Descriptive analyses of the aripiprazole arm in the risperidone long-acting injectable versus quetiapine relapse prevention trial (ConstaTRE). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2012;262:139-49.
32. 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.
33. Deberdt W, Lipkovich I, Heinloth AN et al. Double-blind, randomized trial comparing efficacy and safety of continuing olanzapine versus switching to quetiapine in overweight or obese patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4:713-20.
34. Durgam S, Landbloom RP, Mackle M et al. Exploring the long-term safety of asenapine in adults with schizophrenia in a double-blind, fixed-dose, extension study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017;13:2021-35.
35. Fleischhacker WW, McQuade RD, Marcus RN et al. A double-blind, randomized comparative study of aripiprazole and olanzapine in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2009;65:510-7.
36. Kahn R, 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.
37. 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.
38. 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.
39. Kern RS, Green MF, Cornblatt BA et al. The neurocognitive effects of aripiprazole: an open-label comparison with olanzapine. *Psychopharmacology* 2006;187:312-20.
40. 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.
41. 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.
42. Kishi T, Matsuda Y, Matsunaga S et al. A randomized trial of aripiprazole vs blonanserin for the treatment of acute schizophrenia and related disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:3041-9.
43. Kumar PNS, Anish PK, Rajmohan V. Olanzapine has better efficacy compared to risperidone for treatment of negative symptoms in schizophrenia. *Indian J Psychiatry* 2016;58:311-6.
44. Lecrubier Y, Quintin P, Bouhassira M et al. The treatment of negative symptoms and deficit states of chronic schizophrenia: olanzapine compared to amisulpride and placebo in a 6-month double-blind controlled clinical trial. *Acta Psychiatr Scand* 2006;114:319-27.
45. 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.
46. Liu J, Sun J, Shen X et al. Randomized controlled trial comparing changes in serum prolactin and weight among female patients with first-episode schizophrenia over 12 months of treatment with risperidone or quetiapine. *Shanghai Arch Psychiatry* 2014;26:88-94.
47. Loebel A, Cucchiari J, Xu J et al. Effectiveness of lurasidone vs. quetiapine XR for relapse prevention in schizophrenia: a 12-month, double-blind, non-inferiority study. *Schizophr Res* 2013;147:95-102.
48. A phase 3 randomized, double-blind, active comparator-controlled clinical trial to study the safety and efficacy of lurasidone in subjects with schizophrenia (PEARL 3 Extension Study). *ClinicalTrials.gov identifier NCT00789698*.
49. 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.
50. McEvoy JP, Lieberman JA, Perkins DO et al. Efficacy and tolerability of olanzapine, quetiapine, and risperidone in the treatment of early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *Am J Psychiatry* 2007;164:1050-60.
51. McQuade RD, Stock E, Marcus R et al. A comparison of weight change during treatment with olanzapine or aripiprazole: results from a randomized, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 2004;65(Suppl. 18):47-56.
52. Meltzer HY, Alphas L, Green AI et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:82-91.
53. Meltzer HY, Bobo WV, Roy A et al. A randomized, double-blind comparison of clozapine and high-dose olanzapine in treatment-resistant patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2008;69:274-85.
54. Mortimer A, Martin S, Loo H et al. A double-blind, randomized comparative trial of amisulpride versus olanzapine for 6 months in the treatment of schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2004;19:63-9.
55. Naber D, Riedel M, Klimke A et al. Randomized double blind comparison of olanzapine vs. clozapine on subjective well-being and clinical outcome in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2005;111:106-15.
56. Naber D, Peuskens J, Schwarzmann N et al. Subjective well-being in schizophrenia: a randomised controlled open-label 12-month non-inferiority study comparing quetiapine XR with risperidone (RECOVER). *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23:1257-69.
57. A one-year randomized, prospective, parallel, open comparison of subjective well-being in schizophrenic out-patients treated with quetiapine XR (SEROQUEL XR™) or oral risperidone at flexible dose in a naturalistic setting. *ClinicalTrials.gov identifier NCT00600756*.
58. Németh G, Laszlovszky I, Czobor P et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2017;389:1103-13.
59. Noordsy DL, Glynn SM, Sugar CA et al. Risperidone versus olanzapine among patients with schizophrenia participating in supported employment: eighteen-month outcomes. *J Psychiatr Res* 2017;95:299-307.

60. 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.
61. 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.
62. Ritchie CW, Harrigan S, Mastwyk M et al. Predictors of adherence to atypical antipsychotics (risperidone or olanzapine) in older patients with schizophrenia: an open study of 31/2 years duration. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010;25:411-8.
63. Sanz-Fuentenebro J, Taboada D, Palomo T et al. Randomized trial of clozapine vs. risperidone in treatment-naïve first-episode schizophrenia: results after one year. *Schizophr Res* 2013;149:156-61.
64. Schnell T, Koethe D, Krasnianski A et al. Ziprasidone versus clozapine in the treatment of dually diagnosed (DD) patients with schizophrenia and cannabis use disorders: a randomized study. *Am J Addict* 2014;23:308-12.
65. Schoemaker J, Stet L, Vrijland P et al. Long-term efficacy and safety of asenapine or olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: an extension study. *Pharmacopsychiatry* 2012;45:196-203.
66. Schooler NR, Marder SR, Chengappa KNR et al. Clozapine and risperidone in moderately refractory schizophrenia: a 6-month randomized double-blind comparison. *J Clin Psychiatry* 2016;77:628-34.
67. Sechter D, Peuskens J, Fleurot O et al. Amisulpride vs. risperidone in chronic schizophrenia: results of a 6-month double-blind study. *Neuropsychopharmacology* 2002;27:1071-81.
68. Schreiner A, Niehaus D, Shuriquie NA et al. Metabolic effects of paliperidone extended release versus oral olanzapine in patients with schizophrenia: a prospective, randomized, controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:449-57.
69. Simpson GM, Weiden P, Pigott T et al. Six-month, blinded, multicenter continuation study of ziprasidone versus olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2005;162:1535-8.
70. Strom BL, Eng SM, Faich G et al. Comparative mortality associated with ziprasidone and olanzapine in real-world use among 18,154 patients with schizophrenia: the Ziprasidone Observational Study of Cardiac Outcomes (ZODIAC). *Am J Psychiatry* 2011;168:193-201.
71. Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP et al. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry* 2006;163:611-22.
72. Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP et al. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia after discontinuing perphenazine: a CATIE study. *Am J Psychiatry* 2007;164: 415-27.
73. Thomas SH, Drici MD, Hall GC et al. Safety of sertindole versus risperidone in schizophrenia: principal results of the sertindole cohort prospective study (SCoP). *Acta Psychiatr Scand* 2010;122:345-55.
74. 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.
75. Tunis SL, Faries DE, Stensland MD et al. An examination of factors affecting persistence with initial antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. *Curr Med Res Opin* 2007;23:97-104.
76. Wani RA, Dar MA, Chandel RK et al. Effects of switching from olanzapine to aripiprazole on the metabolic profiles of patients with schizophrenia and metabolic syndrome: a double-blind, randomized, open-label study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:685-93.
77. Zhang Y, Dai G. Efficacy and metabolic influence of paliperidone ER, aripiprazole and ziprasidone to patients with first-episode schizophrenia through 52 weeks follow-up in China. *Hum Psychopharmacol* 2012;27:605-14.
78. A multicenter, double-blind, flexible-dose, 6-month trial comparing the efficacy and safety of asenapine with olanzapine in stable subjects with predominant, persistent negative symptoms of schizophrenia. *Clinical Trials.gov* identifier NCT00145496.
79. A multicenter, open label, flexible-dose, parallel-group evaluation of the cataractogenic potential of quetiapine fumarate (Seroquel) and risperidone (Risperdal) in the long term treatment of participants with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Clinical Trials.gov* identifier NCT00206102.
80. Efficacy and safety of asenapine compared with olanzapine in patients with persistent negative symptoms of schizophrenia (25543) (P05817). *Clinical Trials.gov* identifier NCT00212836.
81. A six-month, double-blind, randomized, international, multicenter trial to evaluate the glucoregulatory effects of risperidone and olanzapine in subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Clinical Trials.gov* identifier NCT00236379.
82. Clozapine vs. risperidone for people with first episode schizophrenia and co-occurring substance use disorder. *Clinical Trials.gov* identifier NCT00573287.
83. Comparison of Optimal Antipsychotic Treatments for Adults With Schizophrenia (COATS). *Clinical Trials.gov* identifier NCT00802100.
84. Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM et al. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* 2005;162:441-9.
85. Zhao YJ, Lin L, Teng M et al. Long-term antipsychotic treatment in schizophrenia: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BJPsych Open* 2016;2:59-66.
86. Kane JM, Correll CU. Past and present progress in the pharmacologic treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2010;79:1115-24.
87. Carbon M, Correll CU. Clinical predictors of therapeutic response to antipsychotics in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci* 2014;16:505-24.
88. Nielsen J, Skadhede S, Correll CU. Antipsychotics associated with the development of type 2 diabetes in antipsychotic-naïve schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:1997-2004.
89. Nielsen J, Correll CU, Manu P et al. Termination of clozapine treatment due to medical reasons: when is it warranted and how can it be avoided? *J Clin Psychiatry* 2013;74:603-13.
90. Samara MT, Dold M, Gianatsi M et al. Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia: a network meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2016;73:199-210.
91. Emsley R, Nuamah I, Hough D et al. Treatment response after relapse in a placebo-controlled maintenance trial in schizophrenia. *Schizophr Res* 2012;138:29-34.
92. Correll CU, Rubio JM, Kane JM. What is the risk-benefit ratio of long-term antipsychotic treatment in people with schizophrenia? *World Psychiatry* 2018;17:149-60.
93. Kishimoto T, Robenzadeh A, Leucht C et al. Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: a meta-analysis of randomized trials. *Schizophr Bull* 2014;40:192-213.

DOI:10.1002/wps.20632

El inconsciente moderno

La psicología, una actividad científica, comenzó utilizando el método más sencillo de todos: autoinformes. Para estudiar la naturaleza de las experiencias conscientes, simplemente hay que preguntar a las personas sobre esas experiencias. Pero esto pronto se convirtió en un problema. Los métodos utilizados para utilizar el mecanismo consciente no eran fiables: la introspección de un individuo sobre su experiencia sensorial no era la misma que la de otro. Harto de esta falta de reproducibilidad, el sistema científico en la forma de J. Watson¹ calificó el estudio de la mente consciente como no científico. Más bien, dijo, la tarea de la psicología ha de ser manipular el entorno de estímulos externos y medir en forma objetiva las respuestas del sujeto, sin recurrir a alguna “caja negra” interna de actividad mental.

Los conductistas sacrificaron así la riqueza y la complejidad de la psicología humana a cambio de una versión muy simplificada para la cual contaban con métodos fiables para estudiar. Y que, debido a que ya no importaba la mente, pudieron estudiar la rata o la paloma más cómodas en vez de humanos reales. Pero lo peor de todo, con el tiempo, los conductistas se llegaron a confundir con la falta de métodos fiables disponibles para estudiar la vida mental humana carente de cualquier rol que desempeñaba la vida mental².

No fue sino hasta la revolución cognitiva en la década de 1960 que los procesos mentales de nuevo se convirtieron en un tema legítimo de estudio en la psicología humana científica. Y un motivo importante de la revolución cognitiva fue que la tecnología se había desarrollado lo suficiente para permitir métodos exactos y reproducibles. Ahora que existían los métodos para estudiar procesos mentales, los procesos mentales en sí existían de nuevo.

Más o menos por lo misma época cuando Watson publicó su Manifiesto Conductista, S. Freud estaba publicando sus análisis de la mente inconsciente humana. Freud y su contemporáneo P. Janet eran estudiantes de medicina que estudiaban a pacientes con trastornos angustiantes para los cuales no se encontraba una causa física. Un punto de vista predominante en esa época era que esos síndromes emocionales y conductuales anormales eran causados por causas sobrenaturales, como por posesión demoníaca³. Sin embargo, como científicos médicos, Freud y Janet creían en causas físicas y propusieron que la culpa era una mente inconsciente separada. En efecto, tomaron los demonios metafísicos y los ubicaron en el interior de la cabeza física del paciente.

Aquí de nuevo, no obstante, se cometió un error metodológico. Aunque Janet advirtió que la noción de una mente inconsciente separada debía aplicarse solo a esos casos anormales, Freud insistió en que era aplicable para todos los seres humanos⁴. El error era generalizar a partir de una muestra (pequeña) de funcionamiento anormal a la vida mental cotidiana normal de todos. Pero, como sabemos, la postura de Freud prevaleció.

Hubo un segundo problema con la teoría de Freud. El problema era la falsabilidad. Para que se hicieran progresos científicos, adujo K. Popper⁵, una buena teoría tenía que ser falsificable; tenía que ser capaz de generar hipótesis que se pudieran poner a prueba y posiblemente encontrarse incorrectas.

Hubo una tendencia lamentable en la práctica científica a descartar un método sesgado como completamente erróneo, arrojando con ello al valioso bebé con el agua de tina inservible. Muchos en la actualidad descartan la mera noción de influencias inconscientes

solo porque la teoría de Freud era no falsificable y estaba basada en casos anormales. Y la psicología cognitiva se basó en el conductismo y con él en la idea de que el medio ambiente externo podía causar las opciones y la conducta de los seres humanos⁶. Pero desde luego hay una tercera alternativa a una teoría que es absolutamente correcta o del todo incorrecta.

Al igual que los tres hombres ciegos que describen al elefante, las tres grandes teorías psicológicas del siglo pasado contenían una profunda verdad en torno a la naturaleza humana. Pero ninguna por sí misma proporcionaba el panorama completo. La elegancia de la investigación moderna sobre los procesos inconscientes es que combina lo mejor de estas tres teorías psicológicas importantes. Lo que esta investigación revela es que muchos fenómenos afectivos, motivacionales y conductuales importantes operan sin que la personas se den cuenta o que tengan una intención consciente (Freud); que a menudo son desencadenados por eventos, personas, contextos situacionales y otros estímulos externos (conductismo); pero que estos estímulos externos ejercen su efecto a través de su activación automática de representaciones y procesos mentales internos (psicología cognitiva).

Esta actividad de investigación tiene la ventaja adicional de superar los problemas metodológicos de los trabajos previos. Estudiar la conducta y las reacciones psicológicas de seres humanos promedio (no pacientes clínicos, o ratas o palomas) en situaciones cotidianas, en las que los participantes son aleatorizados a condiciones experimentales, y a través de la generación y evaluación de hipótesis falsificables.

¿Qué hemos aprendido de esta investigación? Las dos principales conclusiones son que existen varias fuentes diferentes de influencia inconsciente sobre las elecciones y la conducta, y que son generadas por la misma mente única que produce influencias conscientes.

La premisa dominante de la psicología cognitiva en la década de 1970 era que los procesos mentales superiores estaban casi del todo sujetos a control consciente ejecutivo⁷. Pero, a medida que progresó la investigación desde 1980 en adelante, se puso de manifiesto que el rol de los procesos inconscientes en la vida cotidiana era mucho mayor de lo que nadie había sospechado.

Los datos conductuales en la psicología social y motivacional constantemente apuntaron a que los procesos inconscientes tenían las mismas características de rúbrica y características operativas cuando estos procesos se realizaban en forma consciente. Esto se confirmó mediante estudios por imágenes de cerebro que mostraban las mismas regiones del cerebro reactivas a la presentación de recompensas e incentivos, por ejemplo, o que intervenían en los cálculos en la toma de decisiones complejas; estaban activos independientemente de que la persona se percatara de la operación del proceso o no. Hay una mente única, y puede operar en modo consciente o inconsciente.

Los principales mecanismos de la influencia inconsciente provienen del pasado, presente y futuro⁸. Del pasado provienen motivaciones profundas y primarias de nuestro legado evolutivo, como para la supervivencia y la seguridad, la adquisición de recursos, la reproducción y los vínculos sociales. La investigación reciente ha demostrado cómo actitudes sociales abstractas, como ideologías conservadoras frente a liberales y actitudes hacia la emigración, están influidas por estas motivaciones profundamente enraizadas.

Pero el propio pasado personal de una persona —es decir, las experiencias en la infancia temprana de las cuales no tiene memoria como adulto— también ejerce esta influencia inconsciente. Estudios longitudinales de lactantes cuyo grado de apego y vínculo con la madre se midieron cuando tenían 1 año de edad mostraban que está medida predecía cuántos amigos tendría en la escuela secundaria, y cuán a menudo sus relaciones románticas cercanas se disolvían en sus años 20. En la actualidad, la conducta y las emociones de quienes nos rodean son contagiosas para nosotros. Este efecto es ahora aún más acentuado gracias a los medios sociales y a las redes sociales electrónicas. Personas que ni siquiera conocemos nos afectan en formas importantes, como a contribuir al desarrollo de obesidad y depresión.

Y ¿cómo puede el futuro afectarnos de forma inconsciente si no ha ocurrido todavía? Pues nuestras mentes son capaces de viajar por el tiempo e invertir gran cantidad de tiempo en el futuro. Nuestras metas actuales para desenlaces futuros nos colorean como vemos el presente, sin percatarnos, lo cual es bueno para que la meta se convierta en lo que consideramos bueno para nosotros, aun cuando se contraponga a valores centrales e identidad. Por el lado más positivo, nuestros objetivos importantes son capaces de operar en el trasfondo mientras nuestra mente consciente está en otra parte, un fenómeno que muchos escritores y científicos famosos han señalado fue una ayuda para su creatividad y sus introspecciones.

La psicología puede ser una ciencia joven, pero ya ha estado bendecida con los esfuerzos de por vida de algunos pensadores muy profundos. En retrospectiva, ninguno de ellos estaba del todo en lo correcto, pero tampoco estaban del todo equivocados. Es mediante la combinación de su sabiduría colectiva que podemos llegar a una descripción más completa y precisa de la mente humana, lo que incluye las formas refinadas y adaptativas que operan a nivel inconsciente.

John A. Bargh

Department of Psychology, Yale University, New Haven, CT, USA

1. Watson J. *Psychol Rev* 1913;20:158-77.
2. Skinner B.F. *Verbal behavior*. New York: Appleton-Century-Crofts, 1957.
3. Crabtree A. *From Mesmer to Freud: magnetic sleep and the roots of psychological healing*. New Haven: Yale University Press, 1993.
4. Perry C, Laurence J-R. In: Bowers KS, Meichenbaum D (eds). *The unconscious reconsidered*. New York: Wiley, 1984:9-48.
5. Popper K. *The logic of scientific discovery*. London: Hutchinson & Co, 1959.
6. Bargh JA, Ferguson ML. *Psychol Bull* 2000;126:925-45.
7. Neisser U. *Cognitive psychology*. Englewood Cliffs: Prentice-Hall, 1967.
8. Bargh JA. *Before you know it: the unconscious reasons we do what we do*. New York: Simon & Schuster, 2017.

DOI:10.1002/wps.20625

(Bargh JA. *The modern unconscious*. *World Psychiatry* 2019;18:225–226)

Terapia de aceptación y compromiso: hacia un modelo unificado de cambio en la conducta

Los programas de investigación bien establecidos se han de evaluar en relación con el progreso hacia sus propósitos planteados. El programa de 35 años de antigüedad de desarrollo de la terapia de aceptación y compromiso (ACT; dicho como una palabra, no iniciales) ha seguido una estrategia inusualmente prolongada que estuvo determinada por su objetivo ambiguo: la creación de un modelo basado en un proceso unificado de cómo aliviar los problemas psicológicos humanos y promover la eficacia conductual¹.

En vez de generar y refinar un protocolo tecnológicamente definido para el tratamiento de síndromes específicos, la investigación de ACT desde el principio se ha basado en una visión alternativa más característica de sus raíces en el análisis conductual y la terapia conductual temprana: es decir, la aspiración a identificar procesos de cambio que faciliten el desarrollo psicológico con base en principios que tienen gran precisión y alcance de aplicación, y profundidad a través de niveles de análisis.

La serie de investigación resultante ahora abarca más de 2.000 estudios, que incluyen investigación sobre desenlaces de ACT; investigación sobre el modelo de flexibilidad psicológica que subyace a la ACT (y sus procesos de cambio psicológico primarios de aceptación, desactivación cognitiva, atención flexible al presente, un sentido trascendente de los valores del yo y acción comprometida); e investigación sobre la teoría de marco relacional, (el análisis de la cognición humana que añade principios de aprendizaje simbólicos necesarios para los principios de la ciencia conductual y de evolución existentes en los cuales se basa todo este programa “de ciencia conductual contextual”¹).

S dispone en la actualidad de más de 280 estudios aleatorizados controlados de ACT, en los que participan casi 33.000 participantes

(véase bit.ly/ACTRCTs), prácticamente en todo campo importante de la salud mental y conductual, y también muchas áreas sociales y recreativas²; más de 60 estudios mediacionales; puntuaciones de estudios de componentes³; dispositivos de evaluación que fluctúan desde medidas implícitas hasta medidas conductuales manifiestas, en todas las áreas de proceso delimitadas por el programa de investigación; estudios longitudinales sobre procesos de flexibilidad de hasta una década de antigüedad; y estudios de tratamiento con seguimientos de hasta 5 años. Aproximadamente 90% de la base de investigación existente ha aparecido en la última década. Existen en la actualidad 40 metanálisis de esta literatura, de los cuales once tan solo se efectuaron en el último año.

Caracterizar una literatura rápidamente expansiva con conclusiones amplias es riesgoso, pues cualquier afirmación específica puede tener una o dos excepciones, pero creo que una interpretación justa de estos estudios respalda las siguientes conclusiones.

En primer lugar, los resultados de la ACT son muy satisfactorios, en algunos casos mejores que los métodos alternativos basados en evidencia ideados para dirigirse a zonas específicas de la salud mental y conductual (ansiedad, depresión, uso de sustancias, dolor crónico, etc.), pero son producidos por un solo modelo unificado de cambio conductual.

En segundo lugar, la ACT funciona en gran parte modificando procesos de flexibilidad psicológica. Cuando estos procesos son modificados satisfactoriamente mediante métodos de ACT, siguen desenlaces positivos a largo plazo, sea que el dominio que se aborde corresponda a las áreas tradicionales de la psicopatología, aspectos conductuales de la salud física (dieta, ejercicio, adaptarse a la enfermedad), dominios sociales como la reducción del prejuicio y

su efecto, o desenlaces positivos en deportes, negocios, liderazgo, relaciones y áreas similares. En la actualidad se sabe que la ACT y los procesos de flexibilidad psicológica son relevantes a un rango mucho más amplio de funcionamiento humano que el alivio de solo problemas de salud mental.

En tercer lugar, la ACT es un ejemplo primordial de “terapia basada en procesos” (PBT)^{4,5}, en la cual el método de intervención es definido no por un protocolo sino por un modelo práctico que contiene una serie limitada de procesos basados en la evidencia que están adaptados a las necesidades del individuo, y una serie vinculada de principios basados en la evidencia que pueden desplegarse en forma individual para alterar los procesos específicos de cambio, de manera que se ayude a clientes individuales a cumplir sus objetivos de salud y prosperidad en una gama de dianas, más allá del significado incluso de términos como “diagnóstico”. En consecuencia, la ACT es una “prueba de concepto” satisfactoria de PBT, al ofrecer una alternativa más generalmente aplicable a la era de “protocolos para síndrome” que al parecer ahora está desapareciendo y que ha dominado la atención psicológica y psiquiátrica basada en evidencia durante las últimas décadas.

En cuarto lugar, aunque los métodos de ACT de manera fiable modifican procesos de flexibilidad psicológica, al igual que algunos métodos de otras tradiciones, no logran hacerlo en una pequeña serie de contextos que en la actualidad son difíciles de caracterizar. Cuando los principios de intervención de la ACT *no* alteran satisfactoriamente procesos de flexibilidad, los resultados son irregulares, lo que indica la necesidad de un desarrollo continuo de los procedimientos vinculados al modelo de proceso subyacente.

En quinto lugar, los procesos de flexibilidad psicológica forman una serie coherente, y los resultados son menos positivos si se omiten algunos. La flexibilidad psicológica fomenta las formas sanas de variación (a través de la aceptación y la desactivación cognitiva), la selección (a través de valores), la retención (a través de hábitos conductuales formados por la práctica y la integración de la acción comprometida en patrones) y la sensibilidad conceptual (a través de la atención flexible al presente y la mayor percepción consciente que surge de un sentido trascendente del *yo*), que aborda las dimensiones necesarias del desarrollo (afecto; cognición; atención, motivación; el *yo*; conducta manifiesta) en el nivel correcto de selección (suborganísmico; organismo completo; de grupo pequeño).

Debido a este interés en la variación y en la retención selectiva en el contexto de la dimensión y el nivel correctos, la flexibilidad psicológica proporciona una serie coherente de habilidades necesarias para que evolucionen los sistemas conductuales. Es útil para que formas de tratamiento psicológico se ajusten dentro de una síntesis evolutiva ampliada⁶, pues pueden combinarse con procesos evolutivamente sensibles en otros niveles de análisis para crear programas de cambio intencional, como combinar el cambio individual con el esfuerzo para desarrollar grupos más prosociales⁷. Si se determina que el programa de investigación de ACT es

exitoso, respalda entonces indirectamente el valor posible de una integración de ciencia evolutiva y ciencia conductual⁸.

En sexto lugar, la ACT puede aplicarse satisfactoriamente en una gama muy amplia de contextos (por ejemplo, pacientes ambulatorios, pacientes hospitalizados), métodos de administración (por ejemplo, en línea, libros, aplicaciones, en persona), formas (por ejemplo, grupos, terapia individual, apoyo de compañeros) proveedores (por ejemplo, enfermeras, ergoterapeutas, fisioterapeutas, psicólogos, psiquiatras) y sistemas asistenciales (por ejemplo, cuidados preventivos, agudos y post-cuidados). Existen programas robustos de investigación de ACT en toda región del mundo, y la relación de los procesos de flexibilidad con los desenlaces de la salud es similar entre culturas, grupos étnicos, idiomas y creencias religiosas).

Por último, la teoría de marco relacional es un modelo evolutivamente sensible de la cognición que se puede utilizar para refinar métodos de ACT¹, para derivar métodos de cambio adicionales en psicoterapia directamente⁹, y facilitar la investigación en educación, discapacidades de desarrollo, desarrollo intelectual y poblaciones normales, cognición implícita y muchos otros campos aplicados de la ciencia conductual¹⁰.

En resumen, según se evalúa tomando en cuenta sus metas inusualmente ambiciosas, el programa de investigación de ACT al parecer es progresivo. Se necesita hacer mucho más, pero la ACT se ha establecido como una forma viable de terapia basada en ciencia, basada en un modelo unificado de cambio de conducta cimentado en principios de ciencia conductual evolutivos y contextuales.

Steven C. Hayes

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

1. Zettle RD, Hayes SC, Barnes-Holmes D et al (eds). The Wiley handbook of contextual behavioral science. Chichester: Wiley/Blackwell, 2016.
2. Hooper N, Larsson A. The research journey of acceptance and commitment therapy (ACT). New York: Springer, 2015.
3. Levin ME, Hildebrandt MJ, Lillis J et al. Behav Ther 2012;43:741-56.
4. Hayes SC, Hofmann SG. World Psychiatry 2017;16:245-6.
5. Hayes SC, Hofmann SG (eds). Process-based CBT: the science and core clinical competencies of cognitive behavioral therapy. Oakland: Context Press/New Harbinger, 2018.
6. Wilson DS, Hayes SC, Biglan T et al. Behav Brain Sci 2014;34:395-416.
7. Atkins P, Wilson DS, Hayes SC. Prosocial: using evolutionary science to build productive, equitable, and collaborative groups. Oakland: Context Press/New Harbinger (in press).
8. Wilson DS, Hayes SC (eds). Evolution and contextual behavioral science: an integrated framework for understanding, predicting, and influencing human behavior. Oakland: Context Press/New Harbinger, 2018.
9. Villatte M, Villatte J, Hayes SC. Mastering the clinical conversation: language as intervention. New York: Guilford, 2015.
10. Dymond S, Roche B (eds). Advances in relational frame theory: research and application. Oakland: New Harbinger, 2013.

DOI:10.1002/wps.20626

(Hayes SC. *Acceptance and commitment therapy: towards a unified model of behavior change*. World Psychiatry 2019;18:226-227)

La necesidad de investigar más a fondo los efectos nocebo

Si bien mucho debate se ha centrado en los efectos placebo en los últimos años, menos atención se ha prestado a los fenómenos de nocebo, en estudios clínicos y en la práctica médica por igual¹⁻³. Lamentablemente, la psiquiatría es una de las disciplinas en las cuales sabemos menos sobre los efectos nocebo, aunque

su intervención en diversos trastornos mentales probablemente es muy significativa. De hecho, los trastornos mentales son difíciles de investigar en este respecto, tanto desde la perspectiva clínica como neurocientífica; en comparación con trastornos como dolor y trastornos motores.

El efecto nocebo representa el gemelo malévolo del efecto placebo, según el cual las expectativas negativas del paciente pueden dar lugar a agravamiento clínico^{1,2}. Por consiguiente, puede brindar información importante sobre los factores psicológicos que intervienen en la generación y la evolución de una enfermedad.

Aunque existen numerosos estudios clínicos en psiquiatría en los cuales se han evaluado y descrito efectos nocebo, escasa información se puede derivar de estos estudios, pues los posibles fundamentos psicológicos y neurobiológicos son difíciles de extrapolar. Por ejemplo, en un metanálisis de estudios clínicos de antidepressivos, se encontraron efectos nocebo considerables, pero no se pudo identificar los posibles orígenes de estos efectos⁴. De hecho, en un estudio clínico sin un grupo de control sin tratamiento, los factores psicológicos no se pueden desentrañar de la historia natural de la enfermedad y de la regresión a la media.

Lo que necesitamos en la actualidad en el campo de la psiquiatría es abordar el efecto nocebo de la misma manera que se ha hecho en otros trastornos médicos, donde hemos comprendido algunos de los mecanismos subyacentes. La tarea no es fácil, y ciertamente representa un reto para la investigación psiquiátrica futura, pero vale la pena, tomando en cuenta que el enfoque neurocientífico en los fenómenos nocebo está dando dividendos en otros trastornos^{1,2}.

El dolor, es el trastorno en el que se han analizado con más detalle los efectos nocebo. Muchos mecanismos operan en la hiperalgesia nocebo, entre ellos, factores relacionados con el paciente, el contexto psicosocial y factores neurobiológicos. La investigación reciente ha identificado muchos fundamentos biológicos, como la hiperactividad colecistocinérgica y de la ciclooxigenasa². Así mismo, técnicas de imágenes del cerebro, que comprenden resonancia magnética funcional y tomografía por emisión de positrón, han documentado la participación de varias regiones del cerebro, e incluso la médula espinal, en la respuesta hiperalgésica nocebo⁵.

Este enfoque mecanicista en el fenómeno nocebo es importante al menos por dos motivos. En primer lugar, demuestra que los efectos nocebo se asocian a cambios en el cerebro del paciente. En segundo lugar, indica que la comprensión de estos efectos puede dar por resultado mejor práctica médica y estudios clínicos: de hecho, lo que deseamos hacer en la práctica clínica sistemática es maximizar los efectos placebo y a la vez minimizar los efectos nocebo, mientras que en estudios clínicos queremos minimizar los efectos tanto placebo como nocebo.

Los fenómenos nocebo también son importantes para abordar mejor algunos problemas relacionados con el modelo biopsicosocial. Por ejemplo, en un estudio reciente, investigamos el papel que desempeñan las expectativas negativas (tan importantes en los fenómenos nocebo) en la cefalea por hipoxia, a fin de comprender su contribución relativa a la generación del dolor de la cefalea⁶. Encontramos que factores biológicos, psicológicos y sociales son aditivos no solo en la generación de cefalea, sino también para inducir los cambios bioquímicos relacionados con hipoxia, como un aumento de la actividad de la ciclooxigenasa. Este es un ejemplo simple de como factores psicológicos negativos pueden interactuar con factores biológicos en la generación de enfermedad.

En el contexto de estudios clínicos, los efectos nocebo representan una fuente importante de confusión e interpretaciones incorrectas. Por ejemplo, las tasas de efectos adversos comunicadas en grupos de estudios clínicos que reciben placebo para tres diferentes clases de fármacos antimigrañosos (antiinflamatorios no esteroides, triptanos y anticonvulsivos) fueron muy altas y, lo que es muy interesante, los efectos adversos en los grupos con placebo correspon-

dieron a los de la medicación antimigraña con la cual se comparó el placebo⁷. La explicación más probable de estos efectos es que la lista de posibles efectos adversos en las formas de consentimiento informado genera expectativas negativas.

La depresión muestra los mismos efectos. En una comparación de las tasas de efectos adversos comunicadas en grupos que recibieron placebo en estudios de antidepressivo tricíclico e inhibidor de selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI), la forma en la cual se registraron los efectos adversos influyó considerablemente en la frecuencia de estos efectos⁸. Se analizó un total de 143 estudios aleatorizados controlados con placebo y datos de 12.742 pacientes. La evaluación más sistemática condujo a tasas más altas que la evaluación menos sistemática. Se informaron muchos más efectos adversos en los grupos que recibieron antidepressivo tricíclico que en los grupos que recibieron SSRI como placebo, por ejemplo, sequedad de la boca, somnolencia, estreñimiento, problemas sexuales. En general, los efectos adversos estuvieron muy influidos por las expectativas de investigadores y pacientes, y el patrón de efecto adverso del grupo con placebo fue muy parecido al de los efectos adversos del grupo con medicación.

Una mejor comprensión de los efectos nocebo en psiquiatría podría ser crucial tanto en el contexto de estudios clínicos como en la práctica clínica habitual. Al controlar las expectativas negativas de los pacientes podríamos reducir en cierto grado el cumplimiento deficiente y las decepciones.

Por ejemplo, la forma en que se formula el consentimiento informado probablemente debería revisarse para prestar más atención a frases que pudieran dar lugar a expectativas negativas. Asimismo, la interacción médico-paciente debería dirigirse a evitar la comunicación negativa. En un estudio sobre vacunación contra la influenza, las personas a las que se les informó sobre la proporción de individuos que no presentaron efectos secundarios (comunicación positiva) mostraron menos efectos adversos que aquellas a las que se informó la proporción de individuos que presentaron efectos secundarios (comunicación negativa)⁹.

En conclusión, creemos que la investigación psiquiátrica futura debería tratar de comprender mejor los fenómenos nocebo desde diferentes perspectivas. La estrategia neurocientífica nos podría brindar información sobre la biología de efectos nocebo en trastornos mentales, mientras que la perspectiva metodológica podría ayudarnos a diseñar mejores estudios clínicos. En general, tanto la práctica médica como la relación médico-paciente se podrían beneficiar de esto.

Fabrizio Benedetti^{1,2}, Elisa Frisaldi¹, Alessandro Piedimonte¹

¹Department of Neuroscience, University of Turin Medical School, Turin, Italy; ²Plateau Rosa Laboratories, Plateau Rosa, Italy/Switzerland

1. Benedetti F, Carlino E, Piedimonte A. *Lancet Neurol* 2016;15:736-47.
2. Benedetti F. *Neuron* 2014;84:623-37.
3. Wager TD, Atlas LY. *Nat Rev Neurosci* 2015;16:403-18.
4. Mitsikostas DD, Mantonakis L, Chalarakis N. *Psychiatry Res* 2014;215:82-6.
5. Tinnermann A, Geuter S, Sprenger C et al. *Science* 2017;358:105-8.
6. Barbani D, Camerone E, Benedetti F. *Can J Pain* 2018;2:160-8.
7. Amanzio M, Corazzini LL, Vase L et al. *Pain* 2009;146:261-9.
8. Rief W, Nestoriuc Y, von Lilienfeld-Toal A et al. *Drug Safety* 2009;32:1041-56.
9. O'Connor AM, Pennie RA, Dales RE. *J Clin Epidemiol* 1996;49:1271-6.

DOI:10.1002/wps.20627

(Benedetti F, Frisaldi E, Piedimonte A. The need to investigate nocebo effects in more detail. World Psychiatry 2019;18:227-228)

Enseñanzas clave aprendidas de la red global INDIGO sobre estigma y discriminación relacionados con la salud mental

La estigmatización de personas con enfermedades mentales puede contribuir a consecuencias adversas, tales como acceso deficiente a la atención médica mental y física; disminución de la esperanza de vida; exclusión de educación superior y empleo; aumento de riesgo de contacto con el sistema penal; victimización; pobreza y desamparo¹.

El programa Abrir las Puertas de la WPA fue iniciado por uno de nosotros (NS) en 1999 e incluyó componentes de acción e investigación de 23 países de todo el mundo. Este trabajo condujo a la creación de Sección de Estigma de la WPA, y a establecer una serie de conferencias internacionales bianuales relacionadas con el estigma, tituladas Juntos contra el Estigma.

Después creamos la Red de Investigación INDIGO (International Study of Discrimination and Stigma Outcomes) para llevar a cabo investigación relacionada con estigma y discriminación (<http://www.indigo-group.org/>). Aquí resumimos el trabajo de la red INDIGO durante la última década, y exponemos lo que hemos aprendido.

En la primera fase, colegas de 27 países de todo el mundo estuvieron de acuerdo en unirse a la red, y nos percatamos de que no existían escalas adecuadas para medir la discriminación relacionada con las enfermedades mentales. Por tanto, creamos la Escala de Discriminación y Estigma (DISC), que resultó tener propiedades psicométricas sólidas². A partir de 2012, 216 usuarios de investigación en 55 países del mundo han tenido acceso a la escala DISC-12.

En nuestro primer proyecto de estigma global, la escala DISC-12 se utilizó para entrevistar a 729 personas con diagnóstico clínico de esquizofrenia en 27 países. Los resultados demostraron que más del 90% había experimentado discriminación a causa de su estado de salud mental³. La mayoría de las personas (72%) reportaron una necesidad de ocultar su diagnóstico. Los resultados confirmaron la universalidad de la discriminación que afectan de manera adversa a personas con esquizofrenia.

Después evaluamos a 1.082 personas con trastorno depresivo mayor en 35 países, y descubrimos que un 79% reportó experimentar discriminación en por lo menos un dominio de la vida. Al explorar con más detalle los datos, inesperadamente encontramos niveles más altos de discriminación experimentada en países con altos ingresos en comparación con países de medianos y bajos ingresos (LMIC)⁴.

Conceptuamos el estigma en relación con sus tres componentes de conocimiento, aptitudes y conducta. Por tanto, creamos y evaluamos desde el punto de vista psicométrico la siguiente herramienta de escalas y medidas en estos dominios, que están disponibles de manera gratuita a investigadores en todo el mundo: la Escala de Barreras para el Acceso a Atención (BACE), formulada siguiendo un análisis sistemático de obstáculos en la búsqueda de ayuda⁵; Evaluación de Costos de Discriminación (CODA) que evalúa los costos relacionados con enfermedades mentales en relación con la discriminación⁶; la versión breve de la escala DISC-12 (DISCUS), con fuertes propiedades psicométricas y fiabilidad y validez equivalentes a la escala original; el Esquema de Conocimiento de la Salud Mental (MAKS), que evalúa apartados factuales relacionados con la salud mental⁷; las escalas de Enfermedad Mental: Actitudes de

Profesionales Clínicos (MICA), que evalúa las actitudes entre profesionales sanitarios o estudiantes de medicina hacia las personas con enfermedades mentales⁸; el Cuestionario de Discriminación Anticipada (QUAD), que explora la expectativa futura de discriminación⁹; y la Escala de Conducta Reportada y Propuesta (RIBS), una medida breve de los dominios antes señalados¹⁰.

Esas escalas han sido ideadas para acceso global y gratuito. Se pueden traducir a cualquier idioma, siempre y cuando se haga entrega de copia de la traducción al depósito en King's College London, para que esté disponible sin costo para otros investigadores. Hasta ahora, las escalas de INDIGO han sido traducidas a un total de 31 idiomas. Se han utilizado en 67 países durante los últimos cinco años. Las escalas están disponibles a petición de los interesados (maria.milenova@kcl.ac.uk).

Después de la fase de trabajo de la herramienta, nos centramos más directamente en estudios de intervención. Produjimos una descripción y análisis sistemático de la literatura global sobre intervenciones para reducir el estigma y la discriminación¹ y un artículo sobre estudios de intervención en países con bajos y medianos ingresos.

En conjunto, estos análisis establecen que: a) el contacto social (es decir, contacto interpersonal entre personas con y sin experiencia de enfermedad mental) es el componente activo comprobado con más potencia para reducir estigma y discriminación relacionados con las enfermedades mentales; b) tal contacto social es más eficaz en contextos educativos para personas jóvenes; c) hay evidencia emergente de que el contacto con medios virtuales/sociales puede ser tan eficaz como el contacto de personas en directo; y d) hay una brecha de investigación en todos estos aspectos en los LMIC.

Desde que se estableció la red INDIGO, hemos aprendido las siguientes enseñanzas con respecto a cómo una red puede volverse exitosa, productiva y sostenible:

- *Las reglas básicas claras* son vitales por lo que respecta a cuál es el rol y las responsabilidades de todos los asociados.
- *Establecer una colaboración de aprendizaje*: activamente alentamos a los centros a que se apoyen entre sí, sobre todo en contextos de idioma similar y nivel de recursos.
- *Adoptar una perspectiva a largo plazo para la adquisición de capacidad sostenible*: para que sobreviva una red de investigación internacional, no digamos progrese, es necesario el apoyo intencional del personal académico en las etapas temprana y media.
- *Un modelo distribuido de liderazgo para compartir responsabilidades y cooperación*: hemos visto que es útil distribuir roles específicos en paquetes de trabajo definidos, y establecer equipos de tareas para cada una de estas tareas.
- *Libertad en un marco de referencia*: el centro coordinador está de acuerdo con el personal del proyecto en lo que serán sus productos o entregas finales, dónde se entregarán, y los pasos intermedios, o hitos que tendrán que llevarse a cabo a determinados intervalos de tiempo.
- *Enfoque multidisciplinario para investigación*: la red proporciona un recurso singular para el desarrollo de nueva investigación en el campo del estigma al aportar diversas habilidades interdisciplinarias.

- *Comunicación regular*: es decisivo formar un sentido de pertenencia a un grupo valioso de colaboradores, y celebrar los éxitos intermedios y finales del proyecto.

Desde nuestro trabajo en la red INDIGO hasta ahora, hemos aprendido que estigma y discriminación son generales, que son reversibles y que hay algunas variaciones en sus manifestaciones en diferentes culturas. Seguimos recibiendo con beneplácito a colaboradores que deseen unirse a esta red, y ahora estamos considerando cómo se puede utilizar el aprendizaje generado por la red para contrarrestar el estigma en otros campos.

Graham Thornicroft¹, Ioannis Bakolis¹, Sara Evans-Lacko^{1,2}, Petra C. Gronholm^{1,2}, Claire Henderson¹, Brandon A. Kohrt³, Mirja Koschorke¹, Maria Milenova¹, Maya Semrau^{1,4}, Nicole Votruba¹, Norman Sartorius⁵

¹Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK; ²Personal Social Services Research Unit, London School of Economics and Political Science, London, UK; ³Department of Psychiatry, George Washington University, Washington, DC, USA; ⁴Global Health and Infection Department, Brighton and Sussex Medical School, Brighton, UK; ⁵Association for the Improvement of Mental Health Programmes, Geneva, Switzerland

G. Thornicroft es financiado por el 7 Programa Marco de la Unión Europea (FP7/2007-2013) Proyecto Emerald. Este artículo es una producción de Pro-

grama para Mejorar la Atención a la Salud Mental (PRIME). La investigación fue financiada por la National Institute for Health Research (NIHR) Collaboration for Leadership in Applied Health Research y Care South London at King's College London Foundation Trust. Los puntos de vista expresados corresponden a los autores y no necesariamente son del UK National Health Service, el NIHR o el UK Department of Health. B.A. Kohrt es financiado por el US National Institutes of Health (K01MH104310, R21MH111280).

1. Thornicroft G, Mehta N, Clement S et al. *Lancet* 2016;387:1123-32.
2. Brohan E, Slade M, Clement S et al. *Psychiatr Prax* 2011;38.
3. Thornicroft G, Brohan E, Rose D et al. *Lancet* 2009;373:408-15.
4. Lasalvia A, Zoppei S, Van Bortel T et al. *Lancet* 2013;381:55-62.
5. Clement S, Brohan E, Jeffery D et al. *BMC Psychiatry* 2012;12:36.
6. Wright S, Henderson C, Thornicroft G et al. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2015;50:787-95.
7. Evans-Lacko S, Little K, Meltzer H et al. *Can J Psychiatry* 2010;55:440-8.
8. Gabbidon J, Clement S, van Nieuwenhuizen A et al. *Psychiatry Res* 2013;206:81-7.
9. Gabbidon J, Brohan E, Clement S et al. *BMC Psychiatry* 2013;13:297.
10. Evans-Lacko S, Rose D, Little K et al. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2011;20:263-71.

DOI:10.1002/wps.20628

(Thornicroft G, Bakolis I, Evans-Lacko S et al. Key lessons learned from the INDIGO global network on mental health related stigma and discrimination. World Psychiatry 2019;18:229-230)

Abordando la crisis de opioides a nivel global

Desde 2015, la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC) - y la Red Científica Informal (ISN) de la Organización Mundial de la Salud (WHO) han luchado por llevar la voz de la ciencia, en lo referente a la medicina de adicciones, a fundamentar los análisis críticos en la Comisión de Estupefacientes (CND), el organismo de las Naciones Unidas que establece políticas con responsabilidad principal en materia de control de drogas^{1,2}.

La crisis de sobredosis de opioides representa un reto cada vez más globalizado³, uno que se asocia a tasas elevadas de morbilidad y mortalidad^{4,5}. Los contornos de la epidemia se han documentado en su mayor parte en Norteamérica, pero alrededor del mundo se están desarrollando situaciones graves. Mientras tanto, millones de personas en todo el mundo padecen dolor moderado a intenso sin acceso a analgésicos opioides, pese a las provisiones de las convenciones internacionales de drogas¹. Por estos motivos, durante la 61 sesión de la CND, la ISN analizó la crisis de sobredosis de opioide y presentó una declaración con recomendaciones para consideración por la CND.

Se necesitan medidas de salud pública eficaces para mantener el delicado equilibrio entre reducción de los obstáculos al tratamiento del dolor y la prevención de la expansión de la epidemia de sobredosis de opioide.

La epidemia de sobredosis de opioide es compleja, heterogénea, multifactorial y rápidamente está cambiando. Tres condiciones parecen haber contribuido a la epidemia de muertes relacionadas con opioides en Norteamérica: la confianza excesiva y la prescripción y uso de dosis excesivas de analgésicos opioides para tratar el dolor⁶, la disponibilidad de heroína pura económica y el suministro a gran escala de fentanilo y análogos ilícitos⁷.

Entre las estrategias clave para controlar la crisis actual de opioide en Estados Unidos o para prevenir tal crisis en otros países, se reconoce que es esencial el acceso a tratamiento exhaustivo, basado en evidencia y de calidad para los trastornos por consumo de opioide en un proceso continuo de modelo asistencial. Se han de proporcionar servicios adecuados a personas con trastornos por consumo de opioides de acuerdo con etapa y gravedad de los trastornos, con respuestas que fluctúan desde intervenciones de umbral bajo para llegar a la sociedad, hasta programas de rehabilitación multifacéticos y multietapa, así como de reintegración social, lo que incluye tratamiento de comorbilidades médicas o psiquiátricas.

Se ha de vigilar la financiación para implementar servicios de tratamiento a nivel local y han de ser revisadas por las autoridades nacionales para garantizar que los servicios proporcionados sean los más rentables.

Es importante que los medicamentos se proporcionen de manera gratuita y siguiendo las directrices clínicas para el manejo de la medicación de los trastornos por consumo de opioides. Además, la fuerza operativa sanitaria (médicos, enfermeras, enfermeras especializadas, asistentes médicos) deben involucrarse plenamente y capacitarse de forma apropiada en detección sistemática, tratamiento y apoyo a individuos que padecen un trastorno por uso de opioide.

La expansión del acceso a naloxona ha resultado un medio eficaz de prevenir episodios de sobredosis por opioides. La naloxona debe estar disponible para los profesionales sanitarios y otros pro-

fesionales rescatistas, junto con el aleccionamiento apropiado en su administración y en otras técnicas de reanimación que salven la vida.

Disolver la exclusión social y abordar la marginación, la estigmatización y la discriminación de pacientes con trastornos por uso de opioide son elementos esenciales para garantizar el acceso a servicios de salud pública, retención del tratamiento y eficacia de intervenciones, que incluyen prevención de sobredosis. Las políticas nacionales y las guías deben implementarse para promover la prevención del uso de sustancias, así como el tratamiento de calidad y atención a los trastornos por uso de sustancias. Dada la tasa elevada de recaídas y muertes por sobredosis después de la liberación de prisión, es esencial establecer coordinación más estricta entre el sistema de salud y el de justicia penal, para garantizar medidas eficaces para la prevención de sobredosis de opioides como una parte del tratamiento del trastorno por uso de sustancias y los programas de tratamiento, durante y después de la liberación.

Además, los países deben implementar la recolección sistemática de datos, vigilancia y evaluación de los sistemas de advertencia temprana para prevenir y desarrollar estrategias que reduzcan el abuso y mal uso de opioides sintéticos existentes y nuevos que surjan.

La ISN emitió las siguientes recomendaciones:

- Aumentar el acceso a tratamiento de calidad de los trastornos por uso de sustancias basado en evidencia en un modelo de proceso continuo de la atención, que tenga en cuenta la naturaleza crónica y recurrente de la adicción y que incluya los servicios que llegan a la comunidad, el manejo del restablecimiento a largo plazo y coordinación de servicios/instituciones/sociedad civil en una respuesta sistemática.
- Reconocer el acceso a tratamiento, incluido control del dolor en trastornos por uso de sustancias, así como un derecho fundamental a la salud para aliviar el sufrimiento y proteger a los pacientes contra tratamiento cruel, inhumano o degradante.
- Proporcionar tratamiento apropiado del dolor para evitar mal uso de analgésicos opioides y otros medicamentos potencialmente adictivos, reconociendo a la vez la carga ocasionada por el trastorno de dolor crónico.
- Adoptar estrategias, según las desarrollaron UNODC y WHO en conjunto con interesados relevantes, para garantizar la disponibilidad racionalmente regulada, segura y eficaz de opioides para el tratamiento del dolor, y medicamentos para tratar trastornos por uso de opioides (metadona, buprenorfina y naltrexona) y neutralización de la sobredosis de opioide (naloxona) a un precio asequible para garantizar el acceso a estos medicamentos esenciales que a veces salvan la vida. La estrategia también ha de dirigirse a otros obstáculos al acceso de drogas controladas para fines médicos, como legislación y regulación inadecuadas, capacitación deficiente de profesionales sanitarios y la falta de percepción en combinación con un estigma latente entre el público.
- Utilizar detección sistemática estandarizada y basada en evidencia para evaluar el riesgo de mal uso de opioides entre los que piden tratamiento para el dolor.

- Proporcionar monitorización adicional y supervisión exacta, cuando se prescriben opioides a individuos con riesgo de trastornos por uso de sustancias.
- Proporcionar servicios de detección y tratamiento accesibles para trastornos de salud mental, sobre todo en los jóvenes, a fin de prevenir el desarrollo de vulnerabilidades para los trastornos por uso de sustancias.
- Facilitar investigación de sustancias controladas que incluye opioides sintéticos, para generar nuevos conocimientos sobre cómo contrarrestar las sobredosis o mitigar los efectos adversos. Como se declara en las Convenciones de las Naciones Unidas, las sustancias controladas deben estar disponibles para fines médicos y científicos. Se deben retirar las barreras innecesarias.
- Invitar a la WHO a actualizar las guías para el tratamiento de trastornos por uso de opioides y comenzar a desarrollar nuevas recomendaciones para el manejo efectivo del dolor crónico no ocasionado por cáncer.

Nora D. Volkow¹, María Elena Medina-Mora Icaza², Vladimir Poznyak³, Shekhar Saxena³, Gilberto Gerra⁴ y la Red Científica Informal de UNODC-WHO.

¹National Institute on Drug Abuse, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA; ²National Institute of Psychiatry Ramón de la Fuente, Ciudad de México, México; ³Department of Mental Health and Substance Abuse, World Health Organization, Geneva, Switzerland; ⁴Drug Prevention and Health Branch, United Nations Office on Drugs and Crime, Vienna, Austria

Los autores agradecen a C. Gamboa-Riano por su inestimable labor editorial. Los autores son los únicos responsables de los puntos de vista expresados en esta carta y no necesariamente representan las opiniones, decisiones o políticas a las cuales están afiliados. Miembros de la Red Científica Informal de la UNODC-WHO son M. Chakali, C. Fabian Damin, G. Fischer, T. Mota Ronzani, S. Toteva Zhenkova, M. Zhao, Z. Liu, O. Scoppetta Diaz Granados, M. Mahfouz, P. Arwidson, T. Pfeiffer-Gerschel, E. Adjei-Acquah, R. Lal, S. Ben Ezra, P. Rosca, C. Leonardi, I. Maremmani, S. Maua, M.T. Matar, J.A. Villatoro Velazquez, J. Toufiq, I. Obot, J.G. Bramness, K.M. Ostaszewski, M.J. Rodrigues Dias, S.N. Al-Emadi, E.A. Bryun, G. Korchagina, E. Krupitskiy, O.A. Alibrahim, T. Hernandez Fernandez, M. Torrens, N. Stenstrom, M.P. Schaub, J. Strang, M. Boyle, S. Gust, A.T. McLellan, S. Weiss, G. Campello, E. Saenz, A. Busse, K. Vyshinskiy, A. Pullely y D. Krupchanka.

1. United Nations Office on Drugs and Crime. Outcome document of the 2016 United Nations General Assembly special session on the world drug problem. Vienna: United Nations Office on Drugs and Crime, 2016.
2. Volkow ND, Poznyak V, Saxena S et al. *World Psychiatry* 2017;16:213-4.
3. DuPont RL. *Brain Res Bull* 2018;138:112-4.
4. United Nations Office on Drugs and Crime. World drug report 2018. Vienna: United Nations Office on Drugs and Crime, 2018.
5. United Nations Office on Drugs and Crime. The International Drug Control Conventions Single Convention on Narcotic Drugs of 1961 as amended by the 1972 Protocol Convention on Psychotropic Substances of 1971 United Nations Convention against Illicit Traffic in Narcotic Drugs and Psychotropic Substances of 1988 with final acts and resolutions. Vienna: United Nations Office on Drugs and Crime, 2013.
6. Cochran G, Bacci JL, Ylloja T et al. *J Am Pharm Assoc* 2016;56:248-56.e6.
7. Compton MW. Research on the use and misuse of fentanyl and other synthetic opioids. www.drugabuse.gov.

DOI:10.1002/wps.20633

(Volkow ND, Medina-Mora Icaza ME, Poznyak V et al. *Addressing the opioid crisis globally. World Psychiatry* 2019;18:231-232)

Trastornos neurocognitivos en la ICD-11: una nueva propuesta y su resultado

La clasificación apropiada de enfermedades que implican alteraciones neurocognitivas ha sido un campo de desacuerdo profesional entre la psiquiatría y la neurología en los últimos años. Esto se ha reflejado en los agrupamientos de “trastornos neurocognitivos” en el capítulo 6 sobre trastornos mentales y “trastornos con alteración neurocognitiva como una manifestación principal” en el capítulo 8 de enfermedades del sistema nervioso en la versión de proyecto de la ICD-11.

El desacuerdo entre la ubicación de las demencias en la ICD-11 se ha resuelto por consenso internacional después de la intervención de varias asociaciones científicas en el campo de la salud mental¹, incluyéndose las categorías de demencia en el capítulo 6 y sus causas fundamentales representadas en el capítulo 8, siguiendo la lógica de la ICD-10.

En agosto de 2018, un grupo de neurólogos publicó en el sitio web de la ICD.11 “una propuesta compleja de cambios jerárquicos” para remplazar “demencia vascular” con “alteración cognitiva vascular” (VCI)². Haciendo referencia a la publicación de un “manual”³, se definió VCI como “la contribución de la patología vascular a cualquier gravedad de la alteración cognitiva, fluctuando desde el deterioro cognitivo subjetivo y la alteración cognitiva leve hasta la demencia”. En esencia, en la propuesta se aducía que el término “demencia vascular” en el capítulo 6 se había vuelto “obsoleto” y debía remplazarse con VCI en el capítulo ocho.

La justificación declarada³ fue que “la patología vascular es común en ancianos con y sin deterioro cognitivo...principalmente causada por una mezcla de alteración degenerativa del cerebro

asociada a isquemia; esto requiere investigación neurológica y por imágenes detallada e impedirá por siempre el diagnóstico de ‘demencia vascular’ sin investigaciones adecuadas”. La propuesta concluyó: “También recomendamos a nuestros colegas encargados del capítulo 6 sobre la salud mental, reconsideren su definición de demencia vascular. Es decisivo que la ICD-11 verdaderamente refleje el pensamiento y práctica modernos del Siglo XXI.

Después de la consulta con la Organización Mundial de la Salud (WHO), se organizó un debate de mesa redonda con expertos psiquiátricos invitados en el Congreso Mundial de Psiquiatría en la ciudad de México en septiembre de 2018. Se llegó a un consenso para publicar un comentario crítico después de la aprobación por un mayor grupo de expertos que representaban diversas asociaciones psiquiátricas científicas nacionales e internacionales⁴.

El comentario, publicado el 19 de octubre de 2018, señalaba que:

- Aun cuando fuese apropiado incluir “alteración cognitiva” como una manifestación clínica de enfermedades o trastornos, su ubicación apropiada sería bajo “trastornos neurocognitivos” en el capítulo 6. Además, aún no se ha aclarado por qué “vascular” debería unirse a la alteración cognitiva, ya que los autores acertadamente afirman que lo vascular casi nunca es la causa exclusiva de esta alteración.
- Además, la propuesta de la VCI hace alusión a un proceso pato-clínico continuo de alteración cognitiva adoptado de los modelos actuales de investigación de Alzheimer⁵. Carece de un concepto clasificatorio claro, una definición convincente, una operacionalización explícita del perfil “cognitivo”, así como

un grado de gravedad válido de “alteración”. De ahí que su relación diagnóstica y clasificatoria con formas subjetivas (pre-clínicas), leves o graves (demencia) sigue no estando clara y no congruentemente desarrollada para aplicación en la ICD-11.

- En relación con las formas predominantemente vasculares de los trastornos neurocognitivos, ni la similitud cercana de los términos “alteración cognitiva vascular” y “demencia vascular”, ni la opción existente de la última para post-coordinación con la categoría detallada de “enfermedades cerebrovasculares” en el capítulo 8, se reflejan en la propuesta. De ahí que la propuesta para reubicar, renombrar o reemplazar demencia vascular con VCI no es congruente con los principios de clasificación actuales⁶ ni está lista para implementación.
- Por consiguiente, el uso del término VCI y proponer “alteración” cognitiva vascular pura como una categoría diferente no es convincente. Además, “vascular” como un término colectivo designa enfermedades cerebrovasculares muy diferentes, que pueden interactuar con otras causas, y cuyo rol puede cambiar en el curso de la vida. En consecuencia, no se debiera utilizar “vascular” como una combinación fija en un término de amplio espectro como VCI, que abarque varias etapas diagnósticas y causas de la alteración cognitiva.

Dado el estado científico actual^{3,5}, las reglas clasificatorias de la ICD-11⁶ y la clasificación existente de la ICD-11 y codificación de los trastornos neurocognitivos en los capítulos 6 y 8¹, se propusieron las siguientes modificaciones:

- Para “demencia vascular”, una nota de código dice que “esta categoría nunca se debe utilizar en tabulación primaria”. Mediante la post-coordinación, “6D81 Demencia vascular” opcionalmente pudo ya “asociarse a” diversas “enfermedades cerebrovasculares” del capítulo 8, con “6D86 Alteraciones conductuales o psicológicas en la demencia”, y con un código de gravedad adicional. “6D80.2 Demencia por enfermedad de Alzheimer, de tipo mixto, con enfermedad cerebrovascular” ya proporciona una oportunidad para codificar formas etiológicas mixtas de demencia según se sugiere en la propuesta anterior. En caso de causas múltiples, se podría codificar todo lo que aplique.
- Sin embargo, por congruencia clasificatoria, la demencia vascular debería reformularse como “demencia debida a enfermedad cerebrovascular” después de la formulación pre-coordinada (“demencia debida a...”) de otras categorías de demencia en el capítulo 6 y debería obligatoriamente postcoordinarse con la categoría respectiva de enfermedades cerebrovasculares en el capítulo 8.
- Un tema relacionado es el de la fundamentación etiológica de “6D71 Trastorno neurocognitivo leve”. La post-coordinación ofrece una oportunidad para añadir como trastornos causantes

una serie de “enfermedades clasificadas en otra parte” del capítulo 8 y otros. Sin embargo, falta la opción para añadir también “enfermedades cerebrovasculares” o trastornos múltiples. Esto se ha de corregir.

- Junto con estas modificaciones propuestas, la versión de trastornos neurocognitivos relacionados con vasculares de la versión actual de ICD-11 ya permitiría la codificación de etapas leves y graves de trastornos vasculares o neurocognitivos mixtos.

En conclusión, la implementación de una nueva categoría de VCI en el capítulo 8 al parecer es prematura y no es aceptable desde la perspectiva de: a) el estado subdesarrollado del concepto clasificatorio de esa entidad, y b) su falta de adaptación a la presente estructura y opciones de codificación de los trastornos neurocognitivos de la ICD-11.

El 20/21 de octubre de 2018, los autores de la propuesta de VCI publicaron un acuerdo⁷ con las propuestas antes señaladas y prescindieron de la introducción de VCI en el capítulo 8. Después de ser transmitido a los organismos responsables de la WHO, el resultado del debate y las acciones resultantes fueron oficialmente aprobados en la conferencia de la ICD-11 WHO Family of International Classifications en Seúl.

A partir del 18 de diciembre de 2018, los cambios propuestos se implementaron en la versión fija y en la de mantenimiento de la ICD-11 (<https://icd.who.int/browse11/l-m/en>).

Wolfgang Gaebel^{1,2}, Geoffrey M. Reed^{3,4}, Robert Jakob⁵

¹Department of Psychiatry and Psychotherapy, Medical Faculty, Heinrich-Heine University Düsseldorf, LVR-Klinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Germany; ²WHO Collaborating Centre on Quality Assurance and Empowerment in Mental Health, Düsseldorf, Germany; ³Department of Mental Health and Substance Abuse, World Health Organization, Geneva, Switzerland; ⁴Department of Psychiatry, Columbia University Medical Center, New York, NY, USA; ⁵Department of Health Statistics and Information Systems, World Health Organization, Geneva, Switzerland

1. Gaebel W, Jessen F, Kanba S. World Psychiatry 2018;17:229-30.
2. Shakir R, Scheltens P, Rossor M. Complex hierarchical changes proposal: Vascular dementia/vascular cognitive impairment (VCI). icd.who.int.
3. van der Flier WM, Skoog I, Schneider JA et al. Nat Rev Dis Primers 2018;4:18003.
4. Gaebel W. Comment: Vascular dementia/VCI. icd.who.int.
5. Jack CR, Bennett DA, Blennow K et al. Alzheimers Dement 2018;14:535-62.
6. World Health Organization. ICD-11 reference guide. icd.who.int.
7. Shakir R, Scheltens P, Rossor M. Comments: Vascular dementia/VCI. icd.who.int.

DOI:10.1002/wps.20634

(Gaebel W, Reed GM, Jakob R. Neurocognitive disorders in ICD-11: a new proposal and its outcome. World Psychiatry 2019;18:232–233)

Comentarios del público interesado sobre los capítulos relacionados con la salud mental y sexual en la ICD-11

Una fortaleza singular del desarrollo de la clasificación de los trastornos mentales, conductuales y del neurodesarrollo de la ICD-11 de la Organización Mundial de la Salud (WHO) ha sido la participación activa de múltiples interesados a nivel mundial.

Las versiones de proyecto de la ICD-11 para Estadísticas de Morbilidad y Mortalidad (MMS), que incluyen definiciones breves,

han estado disponibles en la plataforma beta de ICD-11 (<https://icd.who.int/dev11/l-m/en>) para la revisión por el público y sus comentarios durante varios años¹. Las propuestas fueron analizadas por la WHO para el desarrollo de la versión de MMS de la ICD-11 lo mismo que la versión para uso clínico por especialistas en salud mental, las Descripciones Clínicas y Guías Diagnósticas

(CDDG)¹. Aquí, resumimos temas comunes de las propuestas para las categorías que generaron la máxima respuesta.

Todos los comentarios y propuestas fueron analizados para las categorías actualmente clasificadas en el capítulo sobre trastornos mentales y de la conducta en la ICD-10, aunque algunas de estas se han reconceptuado y cambiado a nuevos capítulos en la ICD-11 sobre trastornos del sueño y la vigilia y trastornos relacionados con la salud sexual².

Entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2017, se remitieron 402 comentarios y 162 propuestas sobre trastornos mentales, conductuales y del neurodesarrollo, trastornos del sueño y la vigilia y trastornos relacionados con la salud mental. El máximo número de envíos relacionados con trastornos mentales, conductuales y del neurodesarrollo se centraron en trastorno por conducta sexual compulsiva (N=47), trastorno por estrés postraumático complejo (N=26), trastorno dismórfico corporal (N=23), trastorno del espectro autista (N=17) y trastorno por juego de apuestas (N=11). Las propuestas sobre trastornos relacionados con la conducta sexual abordaron principalmente incongruencia de género de la adolescencia y la edad adulta (N=151) e incongruencia de género de la infancia (N=39). Pocas propuestas se relacionaron con trastornos de sueño y vigilia (N=18).

Llevamos a cabo un análisis de contenido cualitativo para identificar los principales temas de propuestas relacionadas con categorías en las cuales hubo por lo menos 15 comentarios. En consecuencia, 59% de todos los comentarios y 29% de todas las propuestas fueron codificadas. Las propuestas fueron evaluadas de manera independiente por dos evaluadores. Múltiples códigos de contenido podían aplicarse a cada propuesta. La fiabilidad interevaluador se calculó utilizando la kappa de Cohen; solo se consideraron aquí (82,5%) las codificaciones con buena fiabilidad interevaluador ($\kappa \geq 0,6$).

El trastorno por conducta sexual compulsiva recibió el más alto número de propuestas de todos los trastornos mentales (N=47), pero a menudo de los mismos individuos (N=14). La introducción de esta categoría diagnóstica se ha debatido de manera acalorada³ y los comentarios a la definición en la ICD-11 recapitulaban la polarización constante en el campo. Las propuestas incluían comentarios antagonistas entre los comentaristas, como acusaciones de un conflicto de interés o incompetencia (48%; $\kappa=0,78$) o afirmaciones de que determinadas organizaciones o personas se beneficiarían de la inclusión o la exclusión en la ICD-11 (43%; $\kappa=0,82$). Un grupo expuso apoyo (20%; $\kappa=0,66$) y consideró que hay suficiente evidencia (20%; $\kappa=0,76$) para inclusión, mientras que el otro se opuso rotundamente a la inclusión (28%; $\kappa=0,69$), resaltando conceptualización deficiente (33%; $\kappa=0,61$), evidencia insuficiente (28%; $\kappa=0,62$) y resultados nocivos (22%; $\kappa=0,86$). Los dos grupos citaron evidencia neurocientífica (35%; $\kappa=0,74$) para respaldar sus planteamientos. Pocos comentaristas propusieron cambios reales en la definición (4%; $\kappa=1$). Más bien, ambos lados debatieron preguntas nosológicas como conceptualización del trastorno como impulsividad, compulsividad, adicción de la conducta o expresión de conducta normal (65%; $\kappa=0,62$). La WHO considera que la inclusión de esta nueva categoría es importante para que una población clínica legítima reciba servicios⁴. Las inquietudes en torno a sobrepatologizar se aborda en la CDDG, pero esta guía no aparece en la definiciones previas disponibles para los comentaristas en la plataforma beta.

Una serie de propuestas relacionadas con trastorno por estrés postraumático respaldaron su inclusión en la ICD-11 (16%; $\kappa=0,62$), y ninguna argumentó explícitamente contra la inclusión ($\kappa=1$). Sin embargo, varias propuestas recomendaron cambios a

la definición (36%; $\kappa=1$), enviaron comentarios críticos (24%; $\kappa=0,60$) (por ejemplo, en relación con la conceptualización) o discutieron la designación diagnóstica (20%; $\kappa=1$). Varios comentarios (20%; $\kappa=0,71$) resaltaron que el reconocimiento de este trastorno como un trastorno mental estimularía la investigación y facilitaría el diagnóstico y el tratamiento.

Una gran parte de las propuestas relacionadas con trastorno dismórfico corporal fueron críticas, pero a menudo fueron realizadas por los mismos individuos (N=8). Las críticas se centraron principalmente en conceptualización (48%; $\kappa=0,64$) y el nombre del trastorno (43%; $\kappa=0,91$). El uso de un término diagnóstico que está muy relacionado con el síndrome dismórfico corporal conceptualizado de manera diferente⁵ se vio como problemático. Una crítica fue que la definición se basa demasiado en la decisión clínica subjetiva de que la atención de los pacientes dirigida hacia los síntomas corporales “es excesiva”. Un número de comentarios (17%; $\kappa=0,62$) expresaban inquietud de que esto conduciría a que se clasificara a los pacientes como personas con trastornos mentales y se les impidiera recibir atención adecuada orientada al aspecto biológico. Algunos participantes remitieron propuestas para cambios en la definición (30%, $\kappa=0,89$). Otros se opusieron a la inclusión del trastorno en absoluto (26%; $\kappa=0,88$), mientras que ninguna propuesta ($\kappa=1$) expresó apoyo para la inclusión. La WHO decidió retener trastorno dismórfico corporal como una categoría diagnóstica⁶ y resolvió las inquietudes exigiendo en las CDDG la presentación de manifestaciones adicionales como alteración funcional importante.

Las propuestas en torno a los trastornos relacionados con la salud sexual mostraron fuerte apoyo para retirar las disfunciones sexuales y los diagnósticos de género del capítulo de trastornos mentales y la creación de un capítulo diferente (35%; $\kappa=0,88$)⁷. Muchas propuestas (25%; $\kappa=0,97$) utilizaron una plantilla con texto proporcionado por la *World Association for Sexual Health*. Varias propuestas argumentaban que retener la incongruencia de género en la clasificación de las enfermedades dañaría y estigmatizaría a las personas transgénero (14%; $\kappa=0,80$), proponiendo una redacción diferente de la definición (18%; $\kappa=0,71$) o una designación diagnóstica diferente (23%; $\kappa=0,62$). La WHO modificó las definiciones basándose en parte en los comentarios recibidos⁷.

Resulta interesante que un grupo considerable de propuestas sobre la definición propuesta en la ICD-11 de incongruencia de género de la infancia expresara oposición a las normas asistenciales actuales oponiéndose explícitamente al tratamiento de transición social y de afirmación de género de menores de edad (46%; $\kappa=0,72$), cuestiones que, aunque importantes y controvertibles, tienen que ver con el tratamiento más que con la clasificación. La definición propuesta fue criticada o hubo oposición a ella en 31% de las propuestas ($\kappa=0,62$), y algunos utilizaron una plantilla proporcionado por la *World Association for Sexual Health* para instar a una revisión basada en la consulta a la población (15%; $\kappa=0,93$). Otros se opusieron al diagnóstico expresando temor a patologizar la diversidad de género en la infancia (15%; $\kappa=0,93$) y afirmando que es innecesario pues no habría ni ansiedad (11%; $\kappa=0,80$) ni necesidad de atención a la salud para afirmar el género (28%; $\kappa=0,65$) en los niños. Algunos también adujeron que no es necesario un diagnóstico para fines de investigación, puntualizando que la investigación sobre homosexualidad ha florecido desde que se retiró de la ICD (9%; $\kappa=0,745$). Aunque reconociendo las controversias en torno al tratamiento, la WHO retuvo la categoría para tratar de garantizar el acceso a la atención clínica apropiada y a la vez abordar el estigma a través de su ubicación en el nuevo capítulo de trastornos relacionados con la salud sexual, así como a través de información adicional en la CDDG⁷.

Al interpretar estos comentarios, resulta claro que muchas de las propuestas se han hecho desde una perspectiva de abogacía, a menudo centrada en una categoría específica. Es apropiado que expertos científicos analicen sus recomendaciones tomando en cuenta la experiencia y opinión del paciente. La WHO ha utilizado los comentarios y propuestas en la plataforma beta en combinación con otras fuentes de información, sobre todo estudios de campo para el desarrollo^{8,9}, como una base para hacer modificaciones en las MMS y en las CDDG.

Johannes Fuss¹, Kyle Lemay², Dan J. Stein³, Peer Briken¹, Robert Jakob⁴, Geoffrey M. Reed^{5,6}, Cary S. Kogan²

¹Institute for Sex Research and Forensic Psychiatry, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany; ²School of Psychology, University of Ottawa, Ottawa, Canada; ³Department of Psychiatry, University of Cape Town and Groote Schuur Hospital, Cape Town, South Africa; ⁴Department of Health Statistics and Information Systems, World Health Organization, Geneva, Switzerland; ⁵Department of Mental Health and Sub-

stance Abuse, World Health Organization, Geneva, Switzerland; ⁶Department of Psychiatry, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons, New York, NY, USA

1. First MB, Reed GM, Hyman SE et al. *World Psychiatry* 2015;14:82-90.
2. Reed GM, First MB, Kogan CS et al. *World Psychiatry* 2019;18:3-19.
3. Walton MT, Bhullar N. *Arch Sex Behav* 2018;47:1327-31.
4. Kraus SW, Krueger RB, Briken P et al. *World Psychiatry* 2018;17:109-10.
5. Fink P, Schroder A. *J Psychosom Res* 2010;68:415-26.
6. Gureje O, Reed GM. *World Psychiatry* 2016;15:291-2.
7. Reed GM, Drescher J, Krueger RB et al. *World Psychiatry* 2016;15:205-21.
8. Reed GM, Sharan P, Rebello TJ et al. *World Psychiatry* 2018;17:174-86.
9. Reed GM, Keeley JW, Rebello TJ et al. *World Psychiatry* 2018;17:306-15.

DOI:10.1002/wps.20635

(Fuss J, Lemay K, Stein DJ et al. *Public stakeholders' comments on ICD-11 chapters related to mental and sexual health. World Psychiatry* 2019;18:233-235)

La controversia en torno a la terapia cognitiva conductual para la esquizofrenia

La eficacia de la terapia cognitiva conductual (CBT) en la esquizofrenia en la actualidad es controvertida. Por ejemplo, el *UK National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)¹ recomienda este tratamiento, mientras que otra organización influyente del Reino Unido, la Cochrane Collaboration, ha aducido desde el 2012 que no hay evidencia clara de que esta sea eficaz²⁻⁴.

Aquí tiene clara relevancia un metanálisis en red de intervenciones psicológicas en la esquizofrenia que se publicó en esta revista científica⁵ el cual mostró evidencia combinada de que la CBT es eficaz contra síntomas positivos. Por el contrario, un metanálisis realizado en el 2014 por Jauhar et al⁶ no reveló evidencia clara de eficacia contra esta clase de síntomas. Puesto que es importante comprender cuáles factores dan lugar a diferentes resultados en los metanálisis⁷, decidimos, al igual que los autores de estos dos metanálisis, analizar porqué pudiera haber surgido tal discrepancia.

El análisis de CBT para síntomas positivos que efectuaron Bighelli et al⁵ se basó en 27 estudios de una serie de datos total de 40 que cumplió sus criterios de inclusión (los estudios restantes contenían datos relevantes a uno o más de los otros resultados que analizaron, por ejemplo, síntomas generales, síntomas negativos, recaídas/rehospitalización, depresión, calidad de vida, funcionamiento y mortalidad). En estos 27 estudios, la magnitud de efecto combinada estuvo en el extremo superior del rango pequeño, en comparación con el tratamiento habitual (-0,30; IC del 95%: -0,45 a -0,14, 18 estudios) lo mismo que con las intervenciones de control inactivas (-0,29; IC del 95%: -0,55 a -0,03, 7 estudios). Se observó mayor magnitud de efecto para CBT en comparación con el tratamiento de apoyo (-0,47; IC del 95%: -0,91 a -0,03, dos estudios). Dejando a un lado los hallazgos para el tratamiento de apoyo, en los que el número de estudios era pequeño, estos hallazgos por sí mismos no son muy diferentes de la magnitud de efecto global que Jauhar et al⁶ encontraron para síntomas positivos en comparación con todos los controles (-0,25; IC del 95%: -0,37 a -0,13, 33 estudios).

Sin embargo, donde discreparon los dos metanálisis fue en relación con los hallazgos en estudios con enmascaramiento. Bighelli et al⁵ continuaron encontrando un efecto significativo en comparación con el tratamiento habitual (-0,27; IC del 95%: -0,41 a -0,13) en

15 estudios con enmascaramiento, pero no en comparación con control inactivo (-0,14; IC del 95%: -0,37 a 0,09), aunque el número de estudios aquí fue más pequeño (n=5). En cambio, Jauhar et al⁶ encontraron que la magnitud de efecto combinada para síntomas positivos en comparación con todos los controles descendía a cifras muy bajas en sus subanálisis de 20 estudios con enmascaramiento (-0,08; IC del 95%: -0,18 a 0,03).

Los hallazgos divergentes en estudios con enmascaramiento no reflejaron diferencias en la forma en los cuales los criterios para el enmascaramiento se aplicaron a los estudios incluidos en los dos metanálisis. El método utilizado fue similar, y la verificación cruzada reveló que las discrepancias en torno a si los estudios individuales se evaluaban como “enmascaramiento”, “sin enmascaramiento” o “no claro”, eran triviales.

La diferencia más importante entre los dos metanálisis resultó relacionada con los criterios de inclusión utilizados. Si bien Jauhar et al⁶ emplearon una estrategia general similar a las utilizadas por NICE¹ y la Cochrane Collaboration²⁻⁴, el interés en el metanálisis de Bighelli et al⁵ se planeó desde el inicio⁸ para enfocarse en la eficacia de las intervenciones psicológicas para tratar síntomas positivos (la indicación para la cual se desarrolló en primer instancia la CBT). En consecuencia, los estudios realizados en pacientes con síntomas predominantemente negativos y los pacientes estables reclutados (es decir, estudios de prevención de recaída). Bighelli et al⁸ también decidieron excluir estudios que se realizaron en pacientes con primer episodio; esto se basó en que tales estudios han resultado con tasas de respuesta a tratamiento significativamente más altas en comparación con los de pacientes crónicos.

Esta diferencia metodológica resultó ser relevante. Aunque el número de estudios de CBT incluidos no fue muy diferente en los dos metanálisis (27 frente a 33), solo 14 de los estudios en Bighelli et al⁵ también fueron incluidos por Jauhar et al⁶. Esto significa que Bighelli et al⁵ tuvieron más estudios con síntomas positivos como criterios de inclusión explícitos (14 en Jauhar et al⁶ frente a 27 en Bighelli et al⁵).

Por tanto, concluimos que la discrepancia acerca de la eficacia de la CBT sobre los síntomas positivos de esquizofrenia (sobre todo

en estudios con enmascaramiento) que se observó en nuestros dos metanálisis refleja las series de datos sustancialmente diferentes que se analizaron. Para reducir la confusión en este campo, donde los diseños de estudios son mucho más variables que aquellos sobre los tratamientos farmacológicos para la esquizofrenia, proponemos que los análisis sistemáticos futuros sobre psicoterapia para la esquizofrenia siempre han de documentar sus métodos y en particular criterios de inclusión en un protocolo publicado *a priori*.

Peter McKenna^{1,2}, Stefan Leucht³, Sammy Jauhar⁴, Keith Laws⁵, Irene Bighelli³

¹FIDMAG Research Foundation, Barcelona, Spain; ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Spain; ³Department of Psychiatry and Psychotherapy, Klinikum rechts der Isar, School of Medicine, Technical University Munich, Munich, Germany; ⁴Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, London, UK; ⁵School of Life and Medical Sciences, University of Hertfordshire, Hatfield, UK

1. National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management. London: National Collaborating Centre for Mental Health/National Institute for Health and Care Excellence, 2014.
2. Jones C, Hacker D, Cormac I et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4: CD008712.
3. Jones C, Hacker D, Meaden A et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;11: CD008712.
4. Jones C, Hacker D, Xia J et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;12: CD007964.
5. Bighelli I, Salanti G, Huhn M et al. *World Psychiatry* 2018;17:316-29.
6. Jauhar S, McKenna PJ, Radua J et al. *Br J Psychiatry* 2014;204:20-9.
7. Helfer B, Prosser A, Samara MT et al. *BMC Med* 2015;13:82.
8. Bighelli I, Salanti G, Reitmeir C et al. *BMJ Open* 2018;8:e019280.

DOI:10.1002/wps.20636

(McKenna P, Leucht S, Jauhar S et al. *The controversy about cognitive behavioural therapy for schizophrenia. World Psychiatry* 2019;18:235–236)

PTSD y PTSD complejo en la ICD-11: validación estructural utilizando análisis de redes

La ICD-11 recién publicada incluye dos diagnósticos relacionados dentro de la sección sobre Trastornos Específicamente Relacionados con Estrés: trastorno por estrés postraumático (PTSD) y PTSD complejo (CPTSD)¹.

El PTSD se ha refinado sustancialmente en relación con las descripciones previas en la ICD y el DSM. Dos síntomas reflejan los tres “subdominios” de: a) re-vivencia del evento en el aquí y el ahora, b) evitación de recuerdos traumáticos, y c) una sensación de amenaza actual. El diagnóstico ahora exige la mención de un síntoma de cada uno de estos subdominios, más evidencia de alteración funcional.

El CPTSD comprende los síntomas centrales de PTSD antes señalados más tres subdominios adicionales, cada uno de los cuales consta de dos síntomas, que en conjunto se designan como “alteraciones en la auto-organización” (DSO). Estos tres subdominios son: a) desregulación afectiva, b) concepto negativo de sí mismo, y c) alteraciones en las relaciones. El diagnóstico de CPTSD exige que se cumplan los criterios de PTSD, más la presentación de un síntoma en cada uno de los subdominios de DSO, y evidencia de alteración funcional asociada a estos síntomas más tardíos. Es importante que una persona puede solo reunir los requisitos de un diagnóstico de PTSD o CPTSD pero no de ambos.

Aunque la investigación psicométrica inicial ha respaldado la estructura de la descripción de dos indicadores de PTSD-CPTSD², este modelo aún no se ha validado empíricamente utilizando diversas metodologías y muestras. Utilizamos una estrategia psicométrica en redes nueva y refinada para analizar la estructura de esta descripción de PTSD/CPTSD en muestras considerables expuestas a trauma.

La estrategia de redes conceptúa los trastornos mentales como una red compleja de síntomas localmente asociados³. De acuerdo con esta interpretación, se proponen los efectos de factores causales (por ejemplo, un suceso traumático) que se difunden a través de la red por medio de interacciones directas y reforzamiento a nivel de síntoma, y lo que podríamos considerar como “trastornos” psiquiátricos son captados en grupos/agrupamientos densamente

conectados de síntomas. Al centrarse en las relaciones directas entre los síntomas, la estrategia de redes puede proporcionar una descripción más detallada y matizada de la estructura psicopatológica, y ayudarnos a verificar cómo y dónde se solapan nuestros constructos diagnósticos.

Analizamos dos muestras expuestas a trauma: una muestra representativa de Israel⁴ (N=1.003; 51,7% mujeres; media de edad 40,6±14,5 años) y una muestra que constaba de personas desplazadas internamente de Ucrania⁵ (N=1.790; 67% mujeres; media de edad 43,0±15,8). Los síntomas de PTSD y CPTSD fueron autoinformados utilizando el Cuestionario Internacional de Trauma recién desarrollado², una medida de 12 apartados ideada para reflejar las descripciones de PTSD/CPTSD en la ICD-11.

Las redes de correlación parcial regularizadas se estimaron por separado para las dos muestras utilizando el paquete R *qgraph*⁶. A fin de determinar si los síntomas se agrupaban de manera que reflejasen los nuevos criterios de la ICD-11 para PTSD-CPTSD, se efectuó análisis gráfico explorador (EGA) utilizando el paquete de EGA⁷. EGA utiliza el algoritmo *walktrap*⁸ para identificar agrupamientos de síntomas muy asociados en redes, y la investigación de simulación reciente ha demostrado que tiene mejor desempeño que los métodos tradicionales para descubrir la estructura subyacente de los datos (por ejemplo, análisis paralelo de Horn, regla de Kaiser-Guttman), sobre todo cuando las correlaciones entre las dimensiones subyacentes son considerables y el número de indicadores por dimensión es bajo⁷. Las redes fueron luego comparadas en múltiples muestras utilizando el paquete *NetworkComparisonTest*⁹, que evalúa la invariancia en estructura y conectividad utilizando un procedimiento de prueba de permutación. Por último, para cuantificar y comparar la importancia/influencia global de síntomas individuales entre los dos grupos, se calcularon tres medidas comunes de centralidad: fuerza, interrelación y cercanía.

El modelo de PTSD-CPTSD en la ICD-11 fue respaldado en dos muestras. EGA identificó dos agrupamientos correspondientes a PTSD y DSO, y esta solución se confirmó cuando se reestimaron las redes utilizando 1.000 sorteos con el método *bootstrap* (para

gráficos de redes, véase <https://www.traumameasuresglobal.com/network-analysis-paper>). Las cinco asociaciones más sólidas a nivel de apartado reflejaron cinco de los seis subdominios diagnósticos de PTSD y CPTSD: re-vivencia, evitación de recuerdos traumáticos, sensación de amenaza, concepto negativo de sí mismo y alteraciones en las relaciones. Los síntomas de desregulación afectiva (hipoactivación e hiperactivación) no se asociaron en alto grado entre sí.

Las dos redes no fueron significativamente diferentes por lo que respecta a conectividad global ($p=0,06$). La invariancia estructural no fue respaldada ($p<0,001$); sin embargo, las pruebas de permutación *post hoc* revelaron que esto se debió a una diferencia significativa en solo un par de apartados: los dos apartados de evitación se relacionaron más fuertemente en la muestra israelí. Todas las demás asociaciones a nivel de apartado no fueron estadísticamente diferentes entre las dos muestras y, por tanto, se juzgó que la estructura en red era ampliamente congruente entre los dos grupos. Los índices de centralidad también fueron ampliamente similares entre los dos grupos; sin embargo, “la evitación de recuerdos externos” fue notablemente más alta en potencia en la muestra israelí.

En resumen, este es el primer estudio psicométrico en redes de los criterios diagnósticos para PTSD y CPTSD en la ICD-11 recién preparada. Entre dos muestras de exposición a trauma, se respaldó la validez estructural de estos trastornos; los síntomas formaron dos amplios grupos correspondientes a PTSD y DSO, y las asociaciones más potentes dentro de estos grupos fueron entre síntomas de los subdominios establecidos de PTSD y DSO.

Sin embargo, los apartados para medir la hipoactivación e hiperactivación se relacionaron más fuertemente con otros síntomas que entre sí, lo cual cuestiona la idea de la desregulación afectiva como un subdominio unitario de CPTSD. Además, pese a la congruencia en la estructura en red general, se observaron diferencias en la centralidad de la fuerza entre las dos muestras.

Investigación futura podría explorar si tales diferencias pueden atribuirse a características de muestra/trauma (por ejemplo, tipo

de trauma, tiempo transcurrido desde el trauma, factores demográficos). La identificación de síntomas que adopta una relevancia específica de contexto puede ser un punto central para las intervenciones dirigidas.

Eoin McElroy¹, Mark Shevlin², Siobhan Murphy³, Bayard Roberts⁴, Nino Makhshvili⁵, Jana Javakhishvili⁵, Jonathan Bisson⁶, Menachem Ben-Ezra⁷, Philip Hyland⁸

¹Institute of Psychology, Health and Society, University of Liverpool, Liverpool, UK; ²School of Psychology and Psychology Research Institute, Ulster University, Northern Ireland, UK; ³National Centre of Psychotraumatology, University of Southern Denmark, Odense, Denmark; ⁴Department of Health Services Research and Policy, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK; ⁵Iliia State University and Global Initiative on Psychiatry, Tbilisi, Georgia; ⁶Division of Psychological Medicine and Clinical Neurosciences, Cardiff University, Cardiff, Wales, UK; ⁷School of Social Work, Ariel University, Ariel, Israel; ⁸Department of Psychology, National University of Ireland, Maynooth, Ireland

1. Reed GM, Sharan P, Rebello TJ et al. *World Psychiatry* 2018;17:174-86.
2. Cloitre M, Shevlin M, Brewin C et al. *Acta Psychiatr Scand* 2018;138:536-46.
3. Borsboom D. *World Psychiatry* 2017;16:5-13.
4. Ben-Ezra M, Karatzias T, Hyland P et al. *Depress Anxiety* 2018;35:264-74.
5. Roberts B, Makhshvili N, Javakhishvili J et al. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2019;28:100-11.
6. Epskamp S, Cramer AO, Waldorp LJ et al. *J Stat Softw* 2012;48:1-18.
7. Golino HF, Epskamp S. *PLoS One* 2017;12:e0174035.
8. Pons P, Latapy M. Computing communities in large networks using random walks. Presented at the 20th International Conference on Computer and Information Sciences, Istanbul, October 2005.
9. van Borkulo C, Boschloo L, Borsboom D et al. *JAMA Psychiatry* 2015;72:1219-26.

DOI:10.1002/wps.20638

(McElroy E, Shevlin M, Murphy S et al. ICD-11 PTSD and complex PTSD: structural validation using network analysis. *World Psychiatry* 2019;18:236-237)

Tiempo cognitivo lento: la necesidad de investigación global

El constructo de “tiempo cognitivo lento” (SCT), una serie de síntomas caracterizados por fantasear en exceso, confusión y vaguedad mental, somnolencia y cognición y comportamiento lento, se introdujo hace más de tres décadas.

Pese a un incremento reciente en la atención a la investigación, el SCT en gran parte sigue siendo desconocido para investigadores y profesionales clínicos por igual. Además, se ha examinado el SCT principalmente en Estados Unidos, y solo en un puñado de estudios de Europa Occidental e incluso menos en otras partes del mundo.

Aquí proporciono un resumen breve de los hallazgos clave en el SCT y dirijo la atención a la necesidad de mayor investigación de este constructo a nivel mundial, que incluya su fenomenología, etiología y evolución, manifestaciones concomitantes y consecuencias para el desarrollo así como implicaciones clínicas.

El estudio del SCT se ha vinculado estrechamente con el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD), y esta asociación histórica persiste en gran parte de la literatura. El SCT está muy asociado a síntomas de inatención y de ADHD, aunque hallazgos metanalíticos también apoyan su diferenciación¹.

Otro hallazgo constante es la separación del SCT e inatención por ADHD en sus relaciones con otros trastornos mentales: el SCT está muy relacionado con síntomas interiorizantes, especialmente síntomas depresivos, pero no asociado o negativamente asociado a conductas exteriorizantes cuando se efectúa el control con respecto a la inatención en el ADHD; a la inversa, la inatención en el ADHD constantemente se asocia a conductas exteriorizantes y menos claramente se asocia a síntomas interiorizantes cuando se efectúa el control con respecto a SCT^{1,2}.

En congruencia con la asociación de SCT y síntomas interiorizantes, está surgiendo evidencia de una asociación entre SCT y riesgo de suicidio³, y los síntomas de SCT también se asocian a dificultades sociales, sobre todo aislamiento social e incomunicación^{1,2}. Los hallazgos para el funcionamiento académico y la neurocognición son un poco ambivalentes, aunque existe evidencia inicial de que el SCT se asocia a mayor alteración académica, puntuaciones en logros académicos más bajas, velocidad de procesamiento más lenta y atención sostenida más deficiente^{1,2}.

Por último, el SCT predice falta de respuesta o respuesta más deficiente a metilfenidato en niños con ADHD⁴, lo que subraya

la relevancia clínica de esta constelación de síntomas. Aun así, el estudio de SCT sigue en pañales, con una serie de hallazgos que todavía habrá que reproducir y otros campos de investigación totalmente no abordados.

Este es un momento oportuno para un estudio del SCT a nivel mundial. Un metanálisis reciente identificó síntomas de SCT que son empíricamente distinguibles de síntomas de inatención por ADHD¹, y la investigación de medición subsiguiente ha validado escalas de evaluación del SCT, con una serie de síntomas congruentes que se pueden utilizar en padre, maestro, niño e informantes adultos.

Varias aplicaciones de estas medidas están comenzando a surgir o están en la actualidad en progreso. Ha resultado claro que la descripción de algunos apartados del SCT pueden ser modismos vinculados a la cultura en idioma inglés que no se prestan fácilmente a traducción (por ejemplo, “la mente se confunde”, “parece estar en confusión”). Una serie de síntomas estándar que puedan traducirse fácilmente a diversos idiomas es un primer paso importante para la investigación global del SCT.

A medida que se disponga de medidas validadas, se pueden utilizar para analizar si los síntomas de SCT son igualmente identificables a través de las culturas y dentro de ellas. Esto es necesario para establecer la validez transcultural del SCT y comprender mejor su fenomenología, desarrollo e impacto funcional. Es posible que SCT sea más frecuente o perjudicial en determinados contextos. Por ejemplo, la timidez y aislamiento relacionados con SCT pueden ser más nocivos para el funcionamiento social general en algunos contextos culturales que en otros⁵.

Al mismo tiempo, se ha de considerar si la presentación del SCT y su repercusión en los desenlaces funcionales son atribuibles, o exacerbados por, factores sociales, en formas que hacen eco en los hallazgos que vinculan la variación en las tasas de diagnóstico de ADHD con las normativas de responsabilidad educacional en Estados Unidos⁶. El estudio de SCT a nivel mundial también permitiría las investigaciones de factores globales como intensidad solar que se han relacionado con variación en las tasas de prevalencia de ADHD⁷.

También puede haber atribuciones culturales diferentes para las conductas de SCT (por ejemplo, fantasear en exceso), que a su vez podrían tener implicaciones importantes en cuáles esfuerzos de prevención e intervención se percibirían como aceptables. Estos

tipos de preguntas interesantes solo pueden abordarse si surge el SCT a un nivel de investigación global.

Por último, ya se ha sugerido que el SCT puede ser un nuevo trastorno psiquiátrico identificado, en parte, para proporcionar más oportunidades para la intervención con psicoactivos⁸. Establecer la prevalencia global y la repercusión del SCT ayudaría a aliviar inquietudes de que el constructo de SCT está obteniendo validación empírica no por las necesidades clínicas de pacientes sino por las ganancias de las compañías farmacéuticas.

Transcurrieron más de 40 años antes que en un análisis original publicado en esta revista se preguntara si el ADHD era un trastorno estadounidense⁹. Sería prudente aprender de la historia del ADHD y analizar la naturaleza ligada a la cultura o global del SCT lo antes posible.

Stephen P. Becker

Division of Behavioral Medicine and Clinical Psychology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, USA, and Department of Pediatrics, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, OH, USA

S.P. Becker es apoyado por un premio (No. K23MH108603) del US National Institute of Mental Health (NIMH). El contenido de esta carta es únicamente responsabilidad del autor y no necesariamente representa las opiniones oficiales del NIMH.

1. Becker SP, Leopold DR, Burns GL et al. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2016;55:163-78.
2. Becker SP, Barkley RA. In: Banaschewski T, Coghill D, Zuddas A (eds). *Oxford textbook of attention deficit hyperactivity disorder*. Oxford: Oxford University Press, 2018:147-53.
3. Becker SP, Withrow AR, Stoppelbein L et al. *J Child Psychol Psychiatry* 2016;57:1390-9.
4. Froehlich TE, Becker SP, Nick TG et al. *J Clin Psychiatry* 2018;79:17m11553.
5. Rubin KH. *Dev Psychol* 1998;34:611-5.
6. Fulton BD, Scheffler RM, Hinshaw SP. *Psychiatr Serv* 2015;66:1074-82.
7. Arns M, van der Heijden KB, Arnold LE et al. *Biol Psychiatry* 2013;74:585-90.
8. Schwarz A. Idea of new attention disorder spurs research, and debate. *New York Times*, April 11, 2014.
9. Faraone SV, Sergeant J, Gillberg C et al. *World Psychiatry* 2003;2:104-13.

DOI:10.1002/wps.20639

(Becker SP. Sluggish cognitive tempo: the need for global inquiry. World Psychiatry 2019;18:237-238)

Secretaría de la WPA: ¡manteniendo el ritmo con el paso del tiempo!

La Secretaría de la WPA se estableció para facilitar el funcionamiento de la Asociación a fin de lograr sus propósitos y objetivos. Constantemente está en movimiento, manteniendo el ritmo con el paso del tiempo y en congruencia con las necesidades de las sociedades que integran la WPA. Su oficina registrada está en Ginebra, Suiza, y en la actualidad está ubicada en el Departamento de Psiquiatría, Hospital Psiquiátrico de la Universidad de Ginebra.

El Secretario General de la WPA tiene la responsabilidad de la gobernanza para garantizar que la Secretaría respalde al comité ejecutivo al llevar a cabo todas las tareas administrativas que son necesarias para el trabajo de la asociación¹. Esto incluye la difusión de informes, minutas y otros materiales a todos los componentes de la WPA.

Como un testimonio de cambio, se ha adoptado y publicado en junio de 2018 una nueva edición (5ª) del Manual de Procedimientos de la WPA. Como siempre, complementa los estatutos y reglamentos de la WPA al describir los procedimientos para llevar a cabo todas las actividades de la Asociación que son congruentes con su mandato constitucional. La complejidad creciente del trabajo de la WPA y su alcance global hace necesario contar con un manual de procedimientos que esté fácilmente disponible en línea para todos los componentes de la WPA. Esta nueva edición incorpora las enmiendas a los estatutos y reglamentos aprobados por la Asamblea General que tuvo lugar en Berlín en octubre de 2017.

Se ha asignado una Directora Ejecutiva desde 2016 que gestiona la Secretaría de la WPA en forma cotidiana. Reporta al Presidente y al Secretario General y recibe la guía del Comité Ejecutivo. Remite propuestas en torno al empleo de personal, habiéndolo consultado con el Secretario de Finanzas en relación con las implicaciones presupuestarias. Elige el personal en consulta con el Presidente y el Secretario General, garantizando que tengan integridad y las habilidades relevantes de acuerdo con sus descripciones específicas de trabajo. En consulta con el Secretario General, se asegura de que los empleados de la WPA sean dirigidos de acuerdo con la legislación y los procedimientos de empleo locales. El Secretario General es responsable de las quejas del personal y garantiza que haya un procedimiento de quejas y apelaciones, aprobado por el comité ejecutivo.

La Secretaría organiza y mantiene el archivo de la WPA, lo que incluye componentes electrónicos y por escrito. Toda la correspondencia sustancial (es decir, correspondencia relevante a la estructura y funcionamiento de la WPA) y la documentación recibida o emitida por cualquier componente de la WPA debe mantenerse en la Secretaría. Tenemos un cuarto de archivo en la Secretaría de la WPA. Se tienen establecidos planes para organizar esta área de manera más eficaz y para el archivo electrónico de todos los documentos electrónicos que ahí se almacenan. Miembros del Comité Ejecutivo pueden solicitar acceso a cualquier documento interno. Miembros del Consejo, Representantes Zonales, funcionarios de Secciones Científicas y Presidentes de las Sociedades Integrantes pueden solicitar copias de documentos relevantes a sus funciones. Las solicitudes sistemáticas serán atendidas por el Director Ejecutivo, quien consultará con el Secretario General sobre peticiones más complejas si es necesario.

El personal de la Secretaría desarrolla y actualiza continuamente información sobre direcciones postales, números telefónicos y direcciones de correo electrónico para todos los componentes de la Asociación y sus funcionarios, y proporciona un directorio electrónico de componentes de la WPA a petición de todos los individuos enumerados en tal directorio.

Las Noticias de la WPA solían prepararse cada tres meses y distribuirse en forma electrónica. Ahora estamos planeando tener un Boletín E-WPA cada dos meses. El Boletín describirá información reciente sobre actividades clave de la Asociación y sobre los avances internacionales en el campo de la salud mental. Miembros del Comité Ejecutivo y otros componentes de la WPA pueden remitir sus colaboraciones para el boletín. La versión final es revisada y editada por el Secretario General en consulta con el Presidente y el Comité Ejecutivo.

Documentos internos están disponibles en la nube de la WPA en <https://wpa.wpanet.org> para los componentes de la WPA. El acceso a la nube de WPA está protegido con contraseña.

El sitio web de la WPA (www.wpanet.org) pretende facilitar el amplio intercambio internacional de información de la WPA y profesional en relación con iniciativas educativas, Secciones Científicas, publicaciones, congresos y otras actividades

de la WPA^{2,3}. También puede ofrecer, si el Comité Ejecutivo decide que existe una necesidad específica, información educacional selecta sobre psiquiatría, salud mental y ciencias afines para el público en general. Los documentos públicos aparecen en el sitio web: estos son el Plan de Acción de la Asociación^{4,5}, procedimientos y formas de solicitud para las Sociedades Integrantes, Asociaciones Afiliadas y Miembros Individuales; Noticias de la WPA (que incluyen números previos); Guías en Torno al Apoyo de Fuentes Externas para las Actividades de la WPA; Normativa de Congresos de la WPA; Declaraciones de Consenso^{6,7} y Currículos⁸, así como Declaraciones Éticas como la Declaración de Madrid. Estas están disponibles para distribución por escrito o en forma electrónica según sea apropiado. Ahora estamos planeando el lanzamiento en breve de un nuevo sitio web “vanguardista”.

El Comité Ejecutivo de la WPA acaba de aprobar un sistema de evaluaciones de personal de la WPA, el formato de los formularios de evaluación y el documento sobre la gestión de riesgo y la continuidad de las operaciones. Indudablemente, es una buena práctica en una organización como la WPA identificar y luego analizar cualquier riesgo potencial que se afronte y considerar cómo estos riesgos podrían mitigarse. Asimismo, poner en acción un plan de continuidad de las operaciones es un paso progresivo.

En consecuencia, se están haciendo cambios en la Secretaría de la WPA que definitivamente mejorarán la imagen y los objetivos de la WPA, acercando más a nuestras Asociaciones Integrantes a la organización.

Roy Abraham Kallivayalil
Secretario General de la WPA

1. Kallivayalil RA. *World Psychiatry* 2017;16:330-1.
2. Kallivayalil RA. *World Psychiatry* 2017;16:114.
3. Kallivayalil RA. *World Psychiatry* 2018;17:238-9.
4. Herrman H. *World Psychiatry* 2017;16:329-30.
5. Herrman H. *World Psychiatry* 2018;17:236-7.
6. Shields G, Ng R, Ventriglio A et al. *World Psychiatry* 2017;16:113-4.
7. Pérez-Sales P, den Otter JJ, Hardi L et al. *World Psychiatry* 2018;17:237-8.
8. Stewart DE, Chandra PS. *World Psychiatry* 2017;16:223-4.

DOI:10.1002/wps.20640

(Kallivayalil RA. WPA Secretariat: keeping pace with changing times! World Psychiatry 2019;18:239)

Psiquiatría en VIH/SIDA - un paradigma para la prevención de la infección por VIH y atención compasiva integrada

La sección de Psiquiatría en VIH/SIDA de la WPA define su campo como la subespecialidad de psiquiatría de consulta-enlace que se centra en prevención, cuidado y tratamiento de personas con VIH y SIDA; aspectos psiquiátricos de sus conductas de riesgo y sus antecedentes; manifestaciones psiquiátricas de la infección por VIH y su estigma; consecuencias psicológicas de la infección por VIH y sus multimorbilidades, y su repercusión en personas infectadas y afectadas por VIH; y la exigencia de un enfoque biopsicosociocultural integrado en la prevención, atención y cumplimiento del tratamiento¹.

En 1981 el SIDA era una enfermedad sistémica nueva, grave, compleja y devastadora y mortal de causa desconocida caracterizada por supresión inmunitaria, infecciones oportunistas multimórbidas y cánceres, y trastornos psiquiátricos que incluían demencia. Nuestra definición contemporánea toma en cuenta los avances notables que han transformado el SIDA en una enfermedad crónica prevenible y controlable para las personas con acceso a atención médica al VIH y tratamiento con antirretrovirales. Sin embargo, si la atención médica para VIH no está disponible o las enfermedades psiquiátricas impiden el acceso a diagnóstico y tratamiento, las personas infectadas por VIH son vulnerables a sufrimiento innecesario y evitable y progresión de la enfermedad, como era común en las etapas tempranas de la epidemia de VIH.

Pese al avance en la prevención, diagnóstico y tratamiento de VIH, 36,9 millones de personas padecen infección por VIH en el mundo y 1,8 millones se infectan por VIH cada año². De 36,9 millones de personas que viven con VIH, se estima que 9,4 millones no saben que están infectados y pueden transmitir sin saberlo el virus a otras personas².

A medida que la pandemia de VIH llega a su cuarta década, psiquiatras y profesionales de salud mental relacionados, pueden desempeñar un papel en la prevención del VIH y en la atención compasiva a personas infectadas por VIH y su estigma. La infección por VIH/SIDA es una enfermedad prevenible muy estigmatizada causada por un virus y muy comúnmente transmitida a través de conductas humanas riesgosas. La pandemia de VIH es catalizada y mantenida

por trastornos psiquiátricos que pueden ser vectores de la transmisión de VIH y barreras para el cumplimiento del tratamiento.

La prevención al VIH y la atención son relevantes en muchas etapas del ciclo de la vida. El tratamiento psiquiátrico tiene una repercusión importante en la morbilidad y la mortalidad e implicaciones especiales para la salud pública y la atención médica general y psiquiátrica¹. Los psiquiatras están en una posición singular para mitigar las conductas de riesgo relacionadas con VIH, minimizar el riesgo de transmisión de VIH y proporcionar aleccionamiento y atención psiquiátrica para mejorar diagnóstico y tratamiento del VIH.

Todos los psiquiatras en ejercicio clínico pueden desempeñar un papel directo en la prevención de VIH al incluir pruebas de VIH como parte de la evaluación sistemática de todo paciente. A través de alentar las pruebas de VIH sistemáticas, los psiquiatras pueden mejorar el diagnóstico en personas que viven con VIH y comenzar a normalizar las pruebas de VIH. Percatarse del estado de portador de VIH a través de pruebas sistemáticas puede dar lugar al inicio temprano de tratamiento antirretroviral y por tanto reducir la morbilidad, el sufrimiento y la mortalidad así como la transmisión del VIH.

Las personas que padecen VIH que se apegan al tratamiento antirretroviral y han logrado supresión viral con una densidad viral no detectable no pueden transmitir el VIH por vía sexual. Esta es la premisa inherente a la iniciativa indetectable igual a no transmisible (U=U). El mensaje U=U entraña el concepto de tratamiento como prevención y permite a las personas con supresión viral sostenida vivir sin temor a transmitir el VIH. Conocer la iniciativa U=U puede ayudar a reducir el temor y el estigma asociados a VIH³.

Los psiquiatras sistemáticamente llevan a cabo la anamnesis psicosocial, de trauma, de uso de sustancias y sexual y evalúan trastornos psiquiátricos, y pueden remitir a personas negativas para VIH que tienen un riesgo sustancial de infección, para que se les evalúe para profilaxis previa a exposición (PrEP)^{4,5}. La PrEP fue aprobada por la US Food and Drug Administration en 2012 para prevenir la transmisión de VIH. Consta de un esquema antirretroviral de dos fármacos (emtricitabina y fumarato

de disoproxilo de tenofovir, TDF) que está disponible en una sola tableta⁵. Su uso se recomienda a las personas negativas para VIH con riesgo sustancial de adquirir VIH, que incluyen hombres que tienen relaciones sexuales con hombres y usuarios de drogas intravenosas. La PrEP debe tomarse de manera continua mientras la persona negativa para VIH permanezca con riesgo sustancial.

Aunque la evidencia para la prevención con el uso de PrEP es fuerte, su eficacia depende en alto grado del uso constante^{4,5}. Los psiquiatras tienen un rol decisivo en evaluar obstáculos al cumplimiento e identificar compensación de riesgo potencial. En general, la PrEP es bien tolerada, pero TDF puede causar nefrotoxicidad y osteoporosis⁶.

La intervención en crisis y la psiquiatría de urgencia son campos en los cuales se puede llevar a cabo la profilaxis post-exposición (PEP) para personas VIH-negativo accidentalmente expuestas a VIH durante una relación sexual o el uso de una droga inyectable. La exposición accidental a VIH es una urgencia médica. La remisión o el tratamiento con un esquema de tres fármacos (tenofovir, emtricitabina y raltegravir o dolutegravir) durante 28 días pueden prevenir la infección siempre y cuando se inicie en las primeras 72 horas después de la exposición⁶.

La Sección sobre Psiquiatría de VIH/SIDA de la WPA fue desarrollada por un Grupo de Interés Especial de la Academia de Psiquiatría de Consulta y Enlace que se fundó en el 2003. Se designó como una sección de la WPA en 2012 y ha crecido desde 32 miembros en 2003 a 459 en 2019. Los miembros han definido nuestra subespecialidad, dado múltiples presentaciones, contribuido con artículos y capítulos y editado o escrito tres libros de texto⁷⁻⁹ sobre psiquiatría de VIH/SIDA. Se han presentado en congresos de la WPA en todo el mundo y han colaborado en presentaciones con otras Secciones de la WPA. Como resultado de las complejidades biopsicosociales de la psiquiatría de VIH/SIDA, hay el potencial de un trabajo colaborativo interseccional con Secciones en Psiquiatría de Adicción de la WPA, Psiquiatría Geriátrica; Psiquiatría Perinatal y Salud Mental del Lactante; Psiquiatría y Sexualidad Humana; Psiquiatría, Medicina y Atención Primaria; Psicoterapia; Política Pública y Psiquiatría; Estigma

y Enfermedades Mentales; Suicidología; Psiquiatría Transcultural; Salud Mental Urbana; y Salud Mental de las Mujeres.

La psiquiatría de VIH/SIDA proporciona un paradigma para la psiquiatría de consulta y enlace y la atención compasiva integrada. Los miembros de nuestra Sección están dedicados a aspectos académicos, clínicos, de investigación y administrativos de VIH y SIDA. Utilizan encuestas de consenso para fundamentar la investigación sobre los mejores procedimientos de la atención psiquiátrica al VIH y han publicado trabajos sobre el empleo de medicamentos psicoactivos. Exploran formas de mejorar las habilidades de comunicación médico-paciente y disminuir el estigma en la atención a personas con VIH y SIDA.

La psiquiatría de VIH/SIDA ha ampliado la profundidad y el alcance de la psiquiatría de consulta y enlace para incluir prevención, salud pública y psiquiatría global¹.

**Mary Ann Adler Cohen¹,
Getrude Makurumidze², Luis F. Pereira³,
James A. Bourgeois⁴, Kelly L. Cozza⁵**

¹Department of Psychiatry, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA; ²Mailman School of Public Health, Columbia University, New York, NY, USA; ³Columbia University Medical Center, New York, NY, USA; ⁴Department of Psychiatry, Texas A&M University Health Science Center College of Medicine, Bryan, TX, USA; ⁵Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, MD, USA

Las opiniones y afirmaciones expresadas aquí son las de los autores y no necesariamente reflejan la política oficial o la postura del Uniformed Services University o el US Department of Defense.

1. Cohen MA, Bourgeois J, Cozza KL. *Psychiatric News* 2018;53:14.
2. UNAIDS. Global HIV & AIDS statistics – 2018 fact sheet. www.unaids.org.
3. Eisinger RW, Dieffenbach CW, Fauci AS. *JAMA* 2019;321:451.
4. US Centers for Disease Control and Prevention. US public health service pre-exposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States. www.cdc.gov/hiv.

5. Pereira LF, Goschin S, Ashley KB. *J Gay Lesbian Ment Health* 2016;20:4-12.
6. US Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual, injection drug use, or other nonoccupational exposure to HIV. www.cdc.gov/hiv.
7. Cohen MA, Gorman JM, Letendre SL (eds). *Comprehensive textbook of AIDS psychiatry – a paradigm for integrated care*, 2nd ed. New York: Oxford University Press, 2017.
8. Cohen MA, Goforth HW, Lux JZ et al. *Handbook of AIDS psychiatry*. New York: Oxford University Press, 2010.
9. Cohen MA, Gorman JM (eds). *Comprehensive textbook of AIDS psychiatry*. New York: Oxford University Press, 2008.

DOI:10.1002/wps.20643

(Adler Cohen MA, Makurumidze G, Pereira LF et al. *WPA HIV/AIDS psychiatry – a paradigm for HIV prevention and integrated compassionate care. World Psychiatry* 2019;18:240–241)

Objetivos actuales de las neuroimágenes para trastornos mentales: un informe de la Sección de Neuroimágenes en Psiquiatría de la WPA

La Sección de Neuroimágenes en Psiquiatría de la WPA se estableció en 1996 en Madrid, durante el 10º Congreso Mundial de Psiquiatría. Los principales objetivos de la Sección son la difusión de estrategias metodológicas innovadoras y de hallazgos de investigación y diferentes aplicaciones de técnicas de neuroimágenes en psiquiatría; la integración adecuada de la investigación clínica de neuroimágenes; y la promoción de colaboraciones con otras Secciones Científicas de la WPA y entre investigadores en el campo en todo el mundo.

En congruencia con estos objetivos, la Sección organizó a través de los años simposios en Congresos Mundiales de Psiquiatría y Congresos Internacionales de la WPA, y promovió iniciativas conjuntas con otras Secciones Científicas de la WPA (por ejemplo, con la Sección de Esquizofrenia de la WPA durante el Congreso Internacional de la WPA en Praga en 2012, y con la Sección de Psicofisiología de la WPA durante el Congreso Mundial de Psiquiatría en Madrid en 2014).

En 2015, los jefes de Sección (S. Galderisi, L. DeList y S. Borgwardt) discutieron la oportunidad de analizar décadas de investigación sobre neuroimágenes en esquizofrenia y trastornos psicóticos pri-

marios, en vista de los múltiples hallazgos que indican que las anomalías en la estructura y la función del cerebro se asocian a trastornos psiquiátricos pero no reflejan los límites de las categorías diagnósticas actuales.

Visualizaron la necesidad de reconocer que la investigación en neuroimágenes, hasta ahora, no ha logrado cumplir las expectativas de científicos y profesionales clínicos que buscan el descubrimiento de biomarcadores de las categorías diagnósticas actuales, pero ha abierto perspectivas importantes para aplicaciones sistemáticas futuras en el campo de la identificación temprana de trastornos mentales y respuesta al tratamiento.

Estas consideraciones dieron lugar al plan de producir un libro sobre neuroimágenes en psiquiatría. En vista de la enorme cantidad de investigación en el campo, los directivos decidieron comenzar a partir de la psicosis, y detallaron el bosquejo de lo que esperamos sea la primera de una serie de libros, es decir, *Neuroimágenes of Esquizofrenia y Otros Trastornos Psicóticos Primarios*¹. Varios científicos destacados estuvieron de acuerdo en colaborar con el proyecto, y el libro ahora está disponible en versiones impresa y electrónica.

En el volumen se analizan estudios de neuroimágenes estructurales, funcionales, neuroquímicos y multimodales, en una perspectiva transnosográfica de trastornos psicóticos primarios, y proporciona una exposición detallada de los alcances actuales y limitaciones de la investigación de neuroimágenes en estos trastornos. En todo el libro, los autores resaltan que ninguna anomalía específica en las neuroimágenes puede considerarse como un biomarcador de alguna categoría diagnóstica hasta ahora; no obstante, varias anomalías documentadas son relevantes para las manifestaciones clínicas importantes, como la gravedad del cuadro clínico, la progresión y persistencia de síntomas en el curso del tiempo y la respuesta al tratamiento.

El libro resalta los objetivos actuales de la investigación de neuroimágenes en la psicosis: transferir los hallazgos de las neuroimágenes a la práctica clínica, a fin de añadir valor a la valoración clínica existente; desplazarse desde diferencias a nivel de grupo al nivel individual, e identificar índices cuantitativos que respalden las decisiones clínicas. Los resultados promisorios en este campo provienen del aprendizaje automático, es decir, la implementación de algoritmos que puedan aprender de la expe-

riencia y atribuir características específicas a nivel de las muestras, al integrar variables diferentes, como datos clínicos, neurocognitivos, de neuroimágenes y genéticos. En el futuro cercano, este avance puede contribuir a mejorar la precisión predictiva del diagnóstico y pronóstico².

La aplicación de los métodos de aprendizaje automático en investigación de neuroimágenes ha aumentado, sobre todo con el objetivo de predecir el inicio de un trastorno psicótico declarado en individuos con estados mentales con riesgo, o predecir el pronóstico desfavorable, independientemente de la conversión a psicosis. La predicción efectiva permitiría la identificación temprana del subgrupo específico de individuos con riesgo que se beneficien de intervenciones preventivas³⁻⁶.

Otros temas importantes que se abordan en el libro son la repercusión de los medicamentos antipsicóticos sobre la estructura y función del cerebro; vínculos entre la investigación genética y de neuroimágenes, así

como los avances recientes en el campo de la “genética de imágenes”.

Todos los autores compartieron el punto de vista de que ahora debería evaluarse el potencial de la investigación mediante neuroimágenes para su transferencia a la práctica clínica psiquiátrica. Se necesitan más investigaciones con diseño de imágenes multicéntricos y multimodales, que integren medidas clínicas y datos por imágenes, y la aplicación de nuevas estrategias multivariadas, como diferentes algoritmos combinados de aprendizaje automático, para consolidar hallazgos promisorios y por último añadir métodos de psiquiatría de precisión a la práctica clínica actual.

Todos los que contribuyeron a este libro, incluyendo los autores del presente artículo, expresan su agradecimiento a la WPA por proporcionar a miembros de la Sección la oportunidad de reunirse e intercambiar conocimientos y experiencias⁷, y contribuir al progreso de las múltiples facetas de la psiquiatría.

**Giulia Maria Giordano¹,
Stefan Borgwardt²**

¹Department of Psychiatry, University of Campania L. Vanvitelli, Naples, Italy; ²Department of Psychiatry, University Hospital Basel, University of Basel, Basel, Switzerland

1. Galderisi S, DeLisi LE, Borgwardt S. Neuroimaging of schizophrenia and other primary psychotic disorders: achievements and perspectives. Cham: Springer International Publishing, 2019.
2. Iwabuchi SJ, Liddle PF, Palaniyappan L. *Front Psychiatry* 2013;4:95.
3. Fusar-Poli P, McGorry PD, Kane JM. *World Psychiatry* 2017;16:251-65.
4. de Wit S, Ziermans TB, Nieuwenhuis M et al. *Hum Brain Mapp* 2017;38:704-14.
5. Corcoran CM, Carrillo F, Fernandez-Slezak D et al. *World Psychiatry* 2018;17:67-75.
6. McGorry PD, Hartmann JA, Spooner R et al. *World Psychiatry* 2018;17:133-42.
7. Schulze TG. *World Psychiatry* 2018;17:373-4.

DOI:10.1002/wps.20652

(Giordano GM, Borgwardt S. Current goals of neuroimaging for mental disorders: a report by the WPA Section on Neuroimaging in Psychiatry. World Psychiatry 2019;18:241-242)

Implementación del Plan de Acción del Secretario de Publicaciones de la WPA

Siguiendo los principios del Plan de Acción de la WPA para 2017-2020^{1,2} y el Plan de Acción específico del Secretario de Publicaciones de la WPA³, se han logrado avances en los últimos meses en torno a dos ejes principales: a) la difusión de conocimiento basado en evidencia y valor, y prácticas adecuadas en psiquiatría y salud mental, y b) promoción de las publicaciones de la WPA.

En relación con el primer eje, la implementación del nuevo sitio web de la WPA⁴ nos permitirá proporcionar acceso gratuito en línea a libros de la serie *Antologías en Psiquiatría*, y sobre todo a aquellos que nos han solicitado permiso para reimpresión o una traducción.

Se están adoptando varios pasos para refinar la normativa de la WPA en relación con estas publicaciones. Asimismo, se ha tomado la decisión de vincular nuestro sitio web con revistas de instituciones asociadas y pedirles reciprocidad.

Del mismo modo, se han establecido contactos preliminares para fomentar la publicación virtual de manuales y libros de texto comisionados sobre temas relevantes a la psiquiatría y la salud mental. Se ha establecido contacto con colegas interesados en

este proyecto y están listos para aceptar la colaboración de componentes de la WPA a fin de seleccionar temas y editores para futuros manuales y libros de texto en series ya existentes.

A través de nuestro Secretario de Secciones, también se han establecido contactos preliminares con una revista científica bien establecida (*The British Journal of Psychiatry*) para permitir a la WPA comisionar uno o más análisis anuales de temas actuales y nuevos hallazgos en psiquiatría y salud mental. Las Secciones de la WPA ciertamente serán una fuente importante para estos análisis⁵.

El Secretario para Publicaciones de la WPA está buscando activamente formas de incrementar la visibilidad de investigación de colegas quienes, por motivos personales o circunstanciales, no pueden tener todavía acceso a las revistas más prestigiosas pero que merecen respaldo. Aquí se considera en especial las necesidades de investigadores jóvenes y promisorios de equipos de investigación con menos recursos y los que trabajan en entornos científicos menos favorecidos (por ejemplo, en países con bajos y medianos ingresos).

Para alcanzar este objetivo, ha surgido la idea de proponer a revistas psiquiátricas regionales selectas (por ejemplo, una de cada continente) publicar con regularidad (por ejemplo, cada año), un suplemento de la WPA temático asignado. Este proyecto ahora está entrando en su primera fase. Se han iniciado contactos con revistas regionales indexadas producidas en inglés que probablemente se interesarán en aceptar este proyecto, se sienten listos para apegarse a sus requerimientos y tienen acceso gratuito en línea. En conjunto con estas juntas editoriales de las revistas científicas, luego seleccionaremos los temas apropiados para tales suplementos temáticos, tratando de favorecer los que no son abordados por publicaciones de la WPA.

Los editores serán asignados para cada número de la WPA. Se les pedirá que traten de conseguir la participación, en la medida de lo posible, de investigadores regionales jóvenes y talentosos. Además, tendrán que considerar la posibilidad de incluir en su suplemento un análisis del trabajo de investigación implementado y publicado en la región relacionada, lo que incluye trabajos no publicados en inglés. El objetivo es dar más visibilidad al trabajo de investigación

que raras veces está accesible a las comunidades científicas psiquiátricas angloparlantes. Por lo demás, cada suplemento de la WPA se difundirá en todo el mundo utilizando la red global de la WPA. Esta iniciativa de difusión podría incluir favorecer la traducción, cuando sea posible, sin costo adicional para la WPA.

En relación con la promoción de las publicaciones de la WPA, hemos preparado el proyecto de una serie de reglas sobre las condiciones que tiene que cumplir una publicación para que se les permita incluir el logo de la WPA. Considerando el hecho de que la WPA puede quedar comprometida desde los puntos de vista legal y científico al otorgar su logo, este borrador propone una serie de requisitos cuyo propósito es otorgar a la WPA suficiente control sobre el proyecto y contenido editorial del libro. Estas condiciones incluyen revisión del proyecto del libro por el Comité Ejecutivo en una etapa muy temprana (tema, editores),

y su participación en la selección de los autores de los capítulos.

En congruencia con estos requisitos, estamos considerando varios proyectos de libros. Contrario a la opinión generalizada de que los libros ya no tienen valor para difundir conocimiento científico, hemos recibido numerosas propuestas de libros. Estas comprenden la proposición de una antología internacional de experiencias de servicios basados en la población; un libro sobre salud mental y bienestar; y un volumen sobre la historia de la WPA, para producirse en versión electrónica que se cargará en el nuevo sitio web de la WPA.

Después del éxito de la sesión sobre nuevos libros relacionados con la WPA y otras publicaciones en el 17° Congreso Mundial de Psiquiatría en la ciudad de México, se ha programado una sesión similar en el Congreso Mundial de Psiquiatría que tendrá lugar en Lisboa en agosto de 2019. Ya se han aceptado más de 15 libros

para esa sesión especial, en particular a través de las Secciones Científicas de la WPA, lo que muestra una vez más la vitalidad persistente de las publicaciones relacionadas con la WPA. Notablemente, la mayor parte de ellos son volúmenes autorizados y exhaustivos que ponen al día los temas cruciales de interés en nuestra disciplina.

Michel Botbol

WPA Secretary for Scientific Publications

1. Herrman H. *World Psychiatry* 2017;16:329-30.
2. Herrman H. *World Psychiatry* 2018;17:236-7.
3. Botbol M. *World Psychiatry* 2018;17:375-6.
4. Kallivayalil RA. *World Psychiatry* 2018;17:238-9.
5. Schulze TG. *World Psychiatry* 2018;17:373-4.

DOI:10.1002/wps.20641

(Botbol M. Implementation of the Action Plan of the WPA Secretary for Publications. World Psychiatry 2019;18:242-243)

Educación psiquiátrica de pregrado: una instantánea de estudiantes de medicina en todo el mundo

La exposición a la psiquiatría durante la educación médica puede contribuir a aumentar el reclutamiento y la retención en la especialidad^{1,2}. Eso es muy importante pues la psiquiatría como selección de especialidad parece estar disminuyendo a nivel mundial³. Además, aunque la educación psiquiátrica a nivel de posgrado se ha investigado en cierta medida^{4,6}, es muy poco lo que se sabe acerca de cómo se incluye esta educación en los programas académicos de pregrado a nivel global, e incluso menos sobre la forma en que los estudiantes de medicina realmente la reciben en todo el mundo.

Para abordar esta cuestión, preguntamos a los propios estudiantes de medicina que aclararan los medios por los que se les enseña la psiquiatría en sus cursos de pregrado, comparando diferencias entre regiones y países. Para esta iniciativa, la Federación Internacional de Asociaciones de Estudiantes de Medicina (IFMSA) y la WPA establecieron una colaboración⁷. La IFMSA es la organización de estudiantes más grande en el mundo, representando 1,3 millones de estudiantes de medicina de 125 países.

Se elaboró una encuesta virtual, que se hizo circular a través de las plataformas

virtuales de la IFMSA a representantes de las organizaciones integrantes nacionales. Las preguntas en la encuesta exploraron si se incluye la psiquiatría en el programa de estudios de pregrado, cuál es la duración de las clases de práctica y teoría y cómo se hace la evaluación del conocimiento y las competencias. La encuesta fue realizada entre marzo y mayo de 2018.

Representantes de 83 países respondieron (tasa de respuesta: 66,4%). Al parecer la psiquiatría se incluyó como un curso obligatorio en 81 de 83 países, y como un curso electivo en dos países (Etiopía y Nigeria).

La duración reportada de las clases de teoría fue muy variable: en 37 países estas duraban más de 30 días; en 29 países 16 a 30 días; en 17 países 1 a 15 días. La duración de la clase de práctica tuvo una distribución uniforme: 1 a 15 días en 29 países, 16 a 30 días en 28 países y más de 30 días en 24 países. En dos países (Nigeria y Burkina Faso) se informó que no había ninguna clase de práctica.

Al comparar los resultados entre regiones del mundo, países de la región asiática y del Pacífico reportaron una duración más breve de educación en psiquiatría, mientras que en América al parecer se ofrece la exposición más prolongada.

Además, al parecer se utilizan diferentes métodos de evaluación de conocimiento y competencias. Las pruebas de preguntas de opción múltiple (MCQ) singulares fueron el método comunicado con más frecuencia. De hecho, fue un método de evaluación independiente en 17 países, y se utilizó entre otros métodos en 57.

Estos hallazgos muestran que los países a nivel mundial parecen reconocer la importancia de la educación psiquiátrica de pregrado, aunque claramente ponen más énfasis en la enseñanza teórica que en la práctica. El mismo principio se aplica en el proceso de evaluación, ya que la evaluación mediante MCQ y sumativa parecen favorecerse.

Esta encuesta mundial dirigida a estudiantes de medicina es la más extensa que se haya realizado por lo que respecta a número de países incluidos, lo cual es una fortaleza importante. Los informantes fueron los representantes de organizaciones nacionales integrantes de la IFMSA, que tienen el conocimiento de primera mano con respecto a si la educación psiquiátrica se ofrece en sus países y de qué manera.

Sin embargo, solo un 66,4% de los representantes nacionales respondieron, y no se puede excluir que países en los cuales

no se proporciona educación psiquiátrica de pregrado no pudieran detectarse debido a que sus representantes no participaron en la encuesta. Además, los informantes pueden no tener siempre un conocimiento completo de su situación nacional, y podría haber variaciones en la educación psiquiátrica entre las universidades del mismo país, lo cual puede no haberse captado en la encuesta.

Aun así, esta encuesta es un esfuerzo inicial para saber si las escuelas de medicina verdaderamente exponen a los estudiantes de medicina a educación psiquiátrica en los diversos países del mundo. Aún está por verse en qué grado, si acaso, las escuelas de medicina estimulan a los estudiantes para optar por una especialidad en psiquiatría, sobre todo considerando la

escasez importante de fuerza de trabajo en salud mental y su repercusión creciente en la salud global⁸.

Esperamos que estos hallazgos ayuden a concienciar respecto a cómo se incluye la educación psiquiátrica en el programa académico de estudiantes de medicina en todo el mundo, desde la perspectiva de quienes la reciben.

Mariana Pinto da Costa^{1,3},
Katerina Dima⁴, **Roger M.K. Ng**^{5,6}

¹Hospital de Magalhães Lemos, Porto, Portugal;

²Institute of Biomedical Sciences Abel Salazar, University of Porto, Porto, Portugal; ³Unit for Social and Community Psychiatry, Queen Mary

University of London, London, UK; ⁴International Federation of Medical Students' Associations;

⁵WPA Secretary for Education; ⁶Department of Psychiatry, Kowloon Hospital, Kong, China

1. Lampe L, Coulston C, Walter G et al. *Australas Psychiatry* 2010;18:348-53.
2. Shields G, Ng R, Ventriglio A et al. *World Psychiatry* 2017;16:113-4.
3. Kuruppuarachch KA, de Silva NR. *Ceylon Med J* 2014;59:35-8.
4. Baessler F, Riese F, Pinto da Costa M et al. *World Psychiatry* 2015;14:372-3.
5. Riese F, Oakley C, Bendix M et al. *World Psychiatry* 2013;12:82-3.
6. Fiorillo A, Malik A, Luciano M et al. *Int Rev Psychiatry* 2013;25:431-7.
7. Ng RMK. *World Psychiatry* 2018;17:374-5.
8. Hanna F, Barbui C, Dua T et al. *World Psychiatry* 2018;17:367-8.

DOI:10.1002/wps.20642

(Pinto da Costa M, Dima K, Ng RMK. Undergraduate psychiatric education: a snapshot of medical students across the world. World Psychiatry 2019;18:243-244)

