

World Psychiatry

Edición en Español

REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN MUNDIAL DE PSIQUIATRÍA (WPA)

Volumen 17, Número 3



2019

EDITORIAL

¿Qué es “evidencia” en psicoterapia?
S.O. LILIENFELD

245

ARTÍCULOS ESPECIALES

Migración, grupo étnico y psicosis: evidencia, modelos y orientaciones futuras
C. MORGAN, G. KNOWLES, G. HUTCHINSON

247

Trastorno por estrés postraumático: un análisis de la evidencia más reciente y retos
R.A. BRYANT

259

PERSPECTIVAS

Fidelidad frente a flexibilidad en la implementación de psicoterapias: es tiempo de avanzar
P. FONAGY, P. LUYTEN

270

El modelo de cinco factores de la estructura de la personalidad: una actualización
T.A. WIDIGER, C. CREGO

271

El enfoque de redes en psicopatología: promesa frente a realidad
M.K. FORBES, A.G.C. WRIGHT, K.E. MARKON ET AL

272

Rehabilitación cognitiva para enfermedades mentales graves: situación actual y direcciones futuras
C.R. BOWIE

274

FORUM - OBJETIVOS Y RESULTADOS DE PSICOTERAPIAS PARA TRASTORNOS MENTALES

Objetivos y resultados de psicoterapias para trastornos mentales: un panorama general
P. CUIJPERS

276

COMENTARIOS

Reimaginar resultados exige reimaginar trastornos de salud mental
V. PATEL

286

Los procesos de cambio terapéutico vinculan y aclaran objetivos y resultados
S.G. HOFMANN, S.C. HAYES

287

Moderación, mediación y mediación moderada
S.D. HOLLON

288

Generar resiliencia a través de psicoterapia
C.F. REYNOLDS 3RD

289

Hacia un enfoque personalizado en el resultado de la psicoterapia y el estudio del campo terapéutico
J.P. BARBER, N. SOLOMONOV

291

Regresando el reflector de la psicoterapia a los actores autoreflexivos que la hacen funcionar
J. VAN OS, D. KAMP

292

Los resultados ayudan a trazar evidencia en un terreno incierto, pero son relativos
T. KENDALL

293

Objetivos y desenlaces de intervenciones psicológicas: implicaciones para guías y normativa
M. VAN OMMEREN

295

La perspectiva integral del paciente con tratamiento psiquiátrico
B. GROENEWEG

296

ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN

El efecto de condición de minoría y contexto social sobre la presentación de depresión y ansiedad: un estudio longitudinal de jóvenes de ascendencia puertorriqueña
M. ALEGRIA, P.E. SHROUT, G. CANINO ET AL

298

Eficacia y tolerabilidad de suplementos nutrientes en el tratamiento de trastornos mentales: una meta-revisión de meta-análisis de estudios aleatorizados controlados
J. FIRTH, S.B. TEASDALE, K. ALLOTT ET AL

308

La eficacia de intervenciones mediante smartphone apoyadas con aplicaciones para problemas de salud mental: un metanálisis de estudios aleatorizados controlados
J. LINARDON, P. CUIJPERS, P. CARLBRING ET AL

325

ACTUALIZACIÓN CLÍNICA

La evaluación y el tratamiento del insomnio: una actualización
A.D. KRYSAL, A.A. PRATHER, L.H. ASHBROOK

337

PUNTOS DE VISTA

Las encrucijadas de la epigenómica psiquiátrica
A. PETRONIS, V. LABRIE

353

¿Qué es la resistencia al tratamiento en psiquiatría? Un concepto “difícil de tratar”
K. DEMYTTENAERE

354

Factores que facilitan o impiden la hospitalización obligatoria en psiquiatría
W. RÖSSLER

355

Inclusión sistemática de información relacionada con la cultura en la ICD-11
O. GUREJE, R. LEWIS-FERNANDEZ, B.J. HALL ET AL

357

CARTAS AL EDITOR

359

NOTICIAS DE LA WPA

368

World Psychiatry

Edición en Español

REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN MUNDIAL DE PSIQUIATRÍA (WPA)

Volumen 17, Número 3  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

¿Qué es “evidencia” en psicoterapia?

El concepto de medicina basada en evidencia (EBM), que se originó a principios de la década de 1990 en la Universidad McMaster (Canadá) y que se difundió a Reino Unido y Norteamérica, presagió un esfuerzo por ubicar la medicina sobre una cimentación científica más firme. Los objetivos generales de la EBM eran dobles: establecer normas exhortatorias (“deberás”), que guíen a los médicos hacia intervenciones con apoyo científico, y normas obligatorias (“no deberás”) que los aleje de intervenciones carentes de respaldo científico.

Pronto, la EBM se abrió camino en el campo de las psicoterapias. Las psicoterapias basadas en evidencia suelen conceptuarse como un banquillo de tres patas. Una pata comprende la mejor evidencia disponible sobre la eficacia (efectos beneficiosos en condiciones rigurosamente controladas) y la efectividad (efectos beneficiosos en condiciones de la vida real); las otras dos representan conocimiento clínico y preferencias/valores del paciente (véase Cuijpers¹ en este número de la revista).

No obstante, a medida que ha crecido la influencia de la EBM, persiste una pregunta apremiante: ¿Cómo deberíamos conceptualizar la evidencia en las psicoterapias? Aunque el concepto de “evidencia” puede parecer que se explica por sí mismo, datos de entrevistas indican que los académicos en múltiples disciplinas, incluidas las ciencias sociales y naturales, a menudo están en marcado desacuerdo con respecto a cómo definirla^{2,3}.

Probablemente la operacionalización más influyente de la pata probatoria del banquillo antes referido fue adoptada a mediados de la década de 1990 por la American Psychological Association (APA). Inicialmente denominadas terapias empíricamente validadas y más tarde terapias con respaldo empírico (EST), este aspecto consiste en psicoterapias, típicamente administradas mediante un manual, que se ha demostrado que funcionan para un trastorno psicológico específico.

Modelados en gran parte con base en las guías de la US Food and Drug Administration para medicamentos, los criterios de las EST consideran un tratamiento como “bien establecido” si ha tenido mejor desempeño que un placebo o una intervención alternativa o también como una intervención establecida en por lo menos dos estudios aleatorizados controlados realizados en forma independiente (efectuados por diferentes equipos de investigación) o en una serie de estudios sistemáticos intra-sujeto. Una segunda categoría de EST de intervenciones “probablemente eficaces” consta de tratamientos que, entre otras cosas, son más eficaces que un grupo de control en lista de espera o cumplen los criterios “bien establecidos” antes mencionados sin reproducción independiente.

Otros criterios para las psicoterapias basadas en evidencia, como las guías de práctica recientes de la APA para trastorno por estrés posttraumático, depresión y obesidad en la infancia, y las del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) de Reino Unido, consideran una gama más amplia de evidencia de resultados que los criterios de EST.

No obstante los empeños encomiables de estas organizaciones, cada vez hay más motivos para dudar de si la operacionalización actual de las psicoterapias basadas en evidencia ha cumplido su misión de detener la oleada de intervenciones no científicas. Por ejemplo, en 2016, la US Substance Abuse and Mental Health Services Administration añadió la terapia de campo cognitivo, que está

basada en una premisa científicamente dudosa de que los trastornos mentales se pueden tratar eliminando bloqueos en campos de energía invisibles y no medibles, a su registro de procedimientos basados en evidencia. En 2018, el NICE ofreció una “recomendación de investigación” para una terapia energética relacionada, técnicas de liberación emocional⁴. Otros numerosos métodos científicamente dudosos, como percusión en grupo, terapia de asistencia equina, acupuntura para depresión y musicoterapia para autismo, también han afirmado el manto basado en evidencia. Para ser justos, la mayor parte de estas técnicas bien podrían satisfacer los criterios de APA para las EST⁵.

Aunque un primer paso útil, las guías actuales basadas en evidencia, que incluyen las de EST, omiten varias fuentes probatorias clave que se necesitan para evaluar en forma adecuada la cimentación científica de una psicoterapia. Para abordar este descuido, las guías de EST deben incorporar cuatro líneas de evidencia adicionales.

En primer lugar, la crisis de replicación en psicología y otros campos nos recuerda que deberíamos ser escépticos de los hallazgos, a menos que se hayan reproducido considerablemente por múltiples equipos independientes, en condiciones ideales contrarrestando las alianzas teóricas. Cuando se ven desde esta perspectiva, los criterios de EST de la APA son demasiado laxos; asignan apoyo empírico a tratamientos que han generado hallazgos positivos en solo dos estudios, e incluso a tratamientos que han generado múltiples hallazgos negativos. Para mejorar el rigor probatorio, los criterios de EST deben adaptarse a toda la serie de datos de resultados de tratamiento, tanto positivos como negativos, y publicados y no publicados. También deben tomar en cuenta la calidad metodológica de los estudios incluidos, como las fuentes de posible sesgo experimental (por ejemplo, deserción diferencial en el grupo, aleatorización imperfecta a condiciones). Por último, necesitan adoptar procedimientos estándar, como métodos bayesianos, técnicas de curva-p y el índice r (reproducibilidad), para calibrar la fuerza probatoria y estimar el sesgo de publicación⁶.

En segundo lugar, las guías basadas en evidencia deben dejar de depender solo de medidas de mejoría sintomática, resaltadas en los criterios de EST, e incorporar criterios objetivos y subjetivos de funcionamiento en la vida cotidiana^{1,7}. Algunos pacientes con depresión mayor, por ejemplo, pueden mostrar mejoría significativa en signos y síntomas depresivos (por ejemplo, anhedonia, culpabilidad), y no obstante mantenerse alterados en las relaciones de trabajo e interpersonales.

En tercer lugar, datos provisionales pero crecientes de estudios casi experimentales indican que determinados tratamientos, como recapitulación de crisis después de trauma, intervenciones como visitas organizadas de delinquentes juveniles a prisiones de adultos para trastornos de la conducta, y técnicas sugestivas para recuperar memorias ostensibles de abuso sexual, son yatrógenas para algunos pacientes. No obstante, la mayor parte de las guías basadas en evidencia, incluidas las de EST, pasan por alto la posibilidad de daño. Una dificultad para abordar esta omisión es que muchos estudios de psicoterapia se basan en criterios de valoración unipolares, que fluctúan desde ninguna mejoría hasta mejoría sustancial. En cambio, deben administrar criterios de valoración bipolares, que permiten detectar el deterioro del paciente durante y después del tratamiento^{1,8}.

En cuarto lugar, las guías existentes basadas en evidencia se centran exclusivamente en evidencia de resultados; ninguna considera la plausibilidad científica de la fundamentación del tratamiento^{5,9}. En consecuencia, abren la puerta a todo tipo de intervenciones pseudo-científicas, muchas de las cuales son más eficaces que las condiciones de lista de espera o de tratamiento mínimo. Para ser justos, en gran parte continúa el desconocimiento del mecanismo de acción de muchas intervenciones psiquiátricas eficaces. Sin embargo, cuando las intervenciones se basan en mecanismos que contradicen ciencia básica bien establecida, como alteraciones en los campos de energía invisibles, su carácter científico debería verse con suspicacia. Es improbable que estos procedimientos posean eficacia específica, es decir, eficacia más allá del placebo y otros factores no específicos⁹.

El análisis ofrecido aquí deja sin resolver la pregunta espinosa de cómo estas fuentes diversas de evidencia se debieran sintetizar y ponderar al evaluar intervenciones. Se pueden plantear argumentos aceptables para una variedad de modelos probatorios alternativos. Dicho esto, para que la disciplina de la psicoterapia aspire a lograr normas científicas más estrictas debe aceptar una conceptualización multidimensional de la evidencia, una que abarque criterios de reproducibilidad y vigor metodológico, que vaya más allá de índices circunscritos de mejoría sintomática, que explique el daño potencial

y que considere toda la evidencia científica relevante a tratamientos, incluidos los datos de ciencias básicas relacionados con mecanismos de tratamiento.

Scott O. Lilienfeld

Department of Psychology, Emory University, Atlanta, GA, USA; School of Psychological Sciences, University of Melbourne, Melbourne, Australia

1. Cuijpers P. *World Psychiatry* 2019;18:276-85.
2. Stuart RB, Lilienfeld SO. *Am Psychol* 2007;62:615-6.
3. Scott TL, Simula BL. "You're going to have to actually think": teaching about evidence in the undergraduate curriculum. Presented at the International Institute for Qualitative Methods Conference, Brisbane, May 2019.
4. Rosen GM, Lilienfeld SO, Glasgow RE. *Lancet Psychiatry* (in press).
5. Lilienfeld SO, Lynn SJ, Bowden SC. *The Behavior Therapist* 2018;41:42-6.
6. Sakaluk JK, Williams A, Kilshaw R et al. *J Abnorm Psychol* (in press).
7. Tolin DF, McKay D, Forman EM et al. *Clin Psychol Sci Pract* 2015;22:317-38.
8. Parry GD, Crawford MJ, Duggan C. *Br J Psychiatry* 2016;208:210-2.
9. David D, Montgomery GH. *Clin Psychol Sci Pract* 2011;18:89-99.

DOI:10.1002/wps.20654

(Lilienfeld SO. What is "evidence" in psychotherapies? World Psychiatry 2019;18:245-248)

Migración, grupo étnico y psicosis: evidencia, modelos y orientaciones futuras

Craig Morgan¹, Gemma Knowles¹, Gerard Hutchinson²

¹Economic and Social Research Council (ESRC) Centre for Society and Mental Health, Institute of Psychiatry, Psychology, and Neuroscience, King's College London, London, UK; ²University of the West Indies, St. Augustine, Trinidad and Tobago

Hay una gran cantidad de investigación que informa tasas elevadas de trastornos psicóticos en muchos grupos étnicos de migrantes y de minorías, sobre todo en Europa del Norte. En el contexto de la migración creciente y la diversidad cultural consecutiva en muchos lugares del mundo, estos hallazgos representan una inquietud social y de salud pública importante. En este artículo, evaluamos lo más actual, analizamos evidencia de variaciones en las tasas de psicosis y explicaciones putativas, incluyendo teorías y modelos relevantes. Abordamos en particular: a) amplia variación en las tasas de trastornos psicóticos comunicadas según grupo y b) la evidencia que implica riesgos sociales para explicar esta variación, en los niveles ecológico e individual. A continuación para describir nuestro modelo de desarrollo social que plantea más exposición a riesgos sociales y sistémicos en el curso de la vida, sobre todo los que implican amenaza, hostilidad y violencia, para explicar las tasas elevadas de psicosis en algunos grupos de migrantes y minorías étnicas. Con base en este análisis, el reto de abordar este problema social y de salud pública debe atenderse en múltiples niveles, tales como política social, iniciativas sociales y reforma a los servicios de salud mental.

Palabras clave: Migración, grupo étnico, psicosis, modelo de desarrollo social, violencia estructural, servicios de salud mental, políticas sociales

(Morgan C, Knowles G, Hutchinson G. Migration, ethnicity and psychoses: evidence, models and future directions. *World Psychiatry* 2019;18:247–258)

Una característica definitoria del mundo moderno es la migración a gran escala, tanto dentro de un país como entre países, una consecuencia de lo cual es la diversidad étnica y cultural creciente en muchos lugares. En este contexto, son muy preocupantes los informes repetidos de que algunas poblaciones de migrantes y grupos étnicos minoritarios presentan altas tasas de trastornos psicóticos.

En este artículo, evaluamos la evidencia actual y los debates relacionados, centrándonos en las variaciones en la incidencia de psicosis y explicaciones relacionadas. Extraemos algunas, esperamos, conclusiones que invitan a la reflexión sobre las raíces en el desarrollo social, y en última instancia, estructurales, de discrepancias étnicas y cómo estas se relacionan con otros estudios de desenlaces clínicos y sociales desfavorables e interacciones más negativas con los servicios de salud mental en estas poblaciones.

La dificultad apremiante es cómo aprovechar lo que sabemos sobre las discrepancias étnicas para desarrollar políticas sociales, iniciativas en la comunidad y servicios de salud mental para abordar este problema de salud pública importante.

VARIACIONES SEGÚN GRUPO ÉTNICO: INCIDENCIA DE TRASTORNOS PSICÓTICOS

Existe una literatura considerable de los últimos seis años en que se informan tasas elevadas de trastornos psicóticos en varias poblaciones de grupos étnicos minoritarios en países con altos ingresos. En varios análisis sistemáticos y superpuestos se han resumido simultáneamente estos hallazgos¹⁻⁹ (Tabla 1). En general, estos análisis indican que la incidencia de trastornos psicóticos en todas las poblaciones étnicas minoritarias combinadas es de alrededor de 1,5 a 3,0 tantos la incidencia en las poblaciones mayoritarias.

Sin embargo, estas estimaciones globales pueden ser engañosas. El grado en el cual se elevan las tasas, en relación con la población mayoritaria, varía considerablemente. Por ejemplo, las tasas más altas comunicadas corresponden a grupos de minorías de raza negra (es decir, cuatro a seis tantos más elevada que en los grupos mayoritarios)⁶. Este hallazgo se debe en parte a estudios del

Reino Unido que comunican tasas muy elevadas para poblaciones de caribeños negros y africanos negros⁸. La evidencia derivada de otros grupos étnicos minoritarios en Reino Unido parece indicar que las tasas no están aumentadas o solo lo están en grado moderado (por ejemplo, alrededor de 1,5 tantos, a lo mucho, para las poblaciones caucásicas no británicas y asiáticas)⁹⁻¹¹.

Las variaciones también son evidentes en otros países. Por ejemplo, en los Países Bajos las tasas son muy altas para poblaciones de marroquíes y surinameses, pero menos para turcos^{12,13}.

Estas variaciones no han de sorprender. Se trata de poblaciones con diferentes historias migratorias y legados culturales, que viven en contextos sociales diversos y que ocupan posiciones sociales variables. También es importante el lugar de migración. En el análisis más reciente, por ejemplo, no hubo evidencia sólida de que las tasas de trastornos psicóticos estuviesen elevadas en migrantes a Canadá o Israel⁶.

Además, hay muchas variaciones en los riesgos relativos según género. En un estudio realizado en el Este de Londres¹¹, se halló evidencia de que las tasas de trastornos psicóticos pueden estar específicamente elevadas en mujeres de Pakistán (cociente de tasas de incidencia –IRR– de 3,1) y Bangladesh (IRR de 2,3). En los Países Bajos, hay evidencia sólida de varios estudios que indica que la incidencia de psicosis es bastante más elevada en hombres de grupos étnicos minoritarios en comparación con mujeres, sobre todo entre aquellos del Magreb (Marruecos, Algeria, Libia, Túnez), con un cociente de hasta 5:1⁷.

Estudios más recientes han reforzado la complejidad de los patrones de riesgo. Por ejemplo, análisis de datos de nuestro estudio de psicosis en lugares urbanos y rurales en cinco países europeos¹⁴ mostraron variaciones notables en la magnitud del riesgo elevado en poblaciones étnicas minoritarias dependiendo del contexto. Además, un estudio en que se utilizaron datos de registro sueco indica que la incidencia de trastornos psicóticos suele ser muy elevada entre refugiados en relación con otros migrantes (es decir, IRR de 2,9 para refugiados frente a 1,7 para otros migrantes), una diferencia que fue más acentuada en hombres¹⁵.

Además, las tasas de incidencia se pueden modificar con el tiempo. En nuestro estudio más reciente¹⁶, en el cual comparamos

Tabla 1 Resumen de hallazgos de metanálisis, que muestra tasa global o cociente de riesgos (RR) para todos los trastornos psicóticos, a menos que se especifique de otra manera, en grupos étnicos minoritarios frente a mayoritarios

	General		Primera generación		Segunda generación		Hombres		Mujeres	
	RR	IC 95%	RR	IC 95%	RR	IC 95%	RR	IC 95%	RR	IC 95%
Ámbito: Internacional										
McGrath et al ¹ (esquizofrenia)										
Migrantes, minorías (frente a mayoría)	4,6	1,0-12,9								
Cantor-Graae & Selton ² (esquizofrenia)										
Migrantes, minorías (frente a mayoría)	2,9	2,5-3,4	2,7	2,3-3,2	4,5	1,5-13,1	2,5	2,0-3,2	2,4	1,8-3,1
De países desarrollados	2,3	1,7-3,1								
De países en vías de desarrollo	3,3	2,8-3,9								
De regiones donde la población mayoritaria es caucásica	2,3	1,8-3,0								
De regiones donde la población mayoritaria es negra	4,8	3,7-6,2								
De regiones donde la población mayoritaria no es ninguna de las dos	2,2	1,6-3,0								
Bourque et al ³										
Migrantes, minorías (frente a mayoría)			2,3	2,0-2,7	2,1	1,8-2,5				
Hombres			2,1	1,7-2,6	2,5	1,8-3,4				
Mujeres			2,4	1,9-2,9	3,0	2,1-4,2				
Caucásicos			1,8	1,6-2,1	2,3	2,1-2,7				
Caribeños negros			3,9	3,4-4,6	5,8					
Africanos negros			4,3	2,8-6,8	3,7	2,2-6,3				
Asiáticos			1,7	1,3-2,3	1,3	0,8-2,1				
Medio Oriente			2,3	1,4-4,0	2,3	1,4-4,0				
Castillejos et al ⁴										
Migrantes, minorías (frente a mayoría)	3,1	2,7-3,5								
Esquizofrenia	2,7	2,0-3,7								
Psicosis no afectiva	3,1	2,6-3,6								
Psicosis afectiva	1,3	1,2-1,3								
Jongsma et al ⁵										
Migrantes, minorías (frente a mayoría)	1,8	1,5-2,0								
Esquizofrenia	1,4	1,2-1,7								
Psicosis no afectiva	1,7	1,4-2,1								
Selten et al ⁶										
Migrantes, minorías (frente a mayoría)	2,1	2,0-2,3								
De países desarrollados	1,7	1,5-1,8								
De países en desarrollo	2,5	2,3-2,9								
Caucásicos	1,7	1,5-1,9								
Negros	4,2	3,4-5,1								
A Reino Unido	2,7	2,2-3,3								
A Escandinavia	1,9	1,8-2,0								
A Países Bajos	3,0	2,4-3,7								
A Europa del Sur	2,8	1,9-4,0								
Canadá	1,2	0,9-1,7								
A Israel	1,2	1,0-1,5								
A Australia	2,1	1,2-3,8								
Refugiados	1,9	1,6-2,2								
No refugiados	1,8	1,6-2,9								

Tabla 1 Resumen de hallazgos de metanálisis, que muestra tasa global o cociente de riesgos (RR) para todos los trastornos psicóticos, a menos que se especifique de otra manera, en grupos étnicos minoritarios frente a mayoritarios (*continuación*)

	General		Primera generación		Segunda generación		Hombres		Mujeres	
	RR	IC 95%	RR	IC 95%	RR	IC 95%	RR	IC 95%	RR	IC 95%
Ámbito: Países Bajos, Bélgica, Francia, Italia										
van der Ven et al ⁷ (psicosis no afectiva)										
Migrantes, minorías (frente a mayoría)							2,9	2,7-3,2	2,6	2,2-3,1
Del Magreb							2,9	2,0-4,1	1,4	0,7-2,6
De Asia							1,1	0,7-1,6	0,9	0,3-2,8
De Centroamérica y Sudamérica							3,0	1,7-5,3	3,2	2,1-4,8
De países occidentales							1,3	0,9-1,9	1,4	0,9-2,3
De África subsahariana							4,9	2,4-10,1	4,8	1,6-14,3
De Marruecos							3,2	2,0-5,0	1,6	0,8-3,1
Ámbito: Reino Unido										
Tortelli et al ⁸ (esquizofrenia)										
Caribeños negros frente a mayoría (caucásicos)	4,7	3,9-5,7								
Kirkbride et al ⁹ (esquizofrenia)										
Caribeños negros frente a mayoría (caucásicos)	5,6	3,4-9,2								
Africanos negros frente a mayoría (caucásicos)	4,7	3,3-6,8								
Asiáticos frente a mayoría (caucásicos)	2,4	1,3-4,5								

las tasas de incidencia en el sur de Londres entre 1997-1999 y 2010-2012, observamos cambios notables en la incidencia según grupo étnico. Por ejemplo, las tasas en la población británica caucásica aumentaron de 20 por 100.000 en 1997-1999 a 39 por 100.000 en 2010-2012. En cambio, las tasas en la población caribeña negra disminuyeron de 141 por 100.000 en 1997-1999 a 94 por 100.000 en 2010-2012. En consecuencia, el riesgo relativo para la población caribeña negra disminuyó considerablemente (de 6,7 a 2,8).

Estas diferencias a lo largo del tiempo, desde luego, pueden deberse a incongruencias metodológicas en, por ejemplo, la detección de casos. Sin embargo, lo importante es que no deberíamos presuponer que las tasas y cocientes de tasas son constantes en el curso del tiempo. No hay un solo efecto migrante universal e invariable en tiempo, como suele implicarse. La variación es la norma. Esto implica además que es improbable que haya un solo factor explicativo que pueda contribuir a tales patrones. Se requiere una explicación multifacética.

Una nota final sobre la evidencia epidemiológica actual. La mayoría de los estudios se han llevado a cabo en Europa del Norte –de hecho, en Reino Unido y Países Bajos– con algunos estudios en Europa del Sur, Estados Unidos, Canadá e Israel. Desconocemos en qué medida estos hallazgos se generalizan a otros países y contextos, en particular en el hemisferio sur, donde ocurre más migración. Estudios recientes sobre densidad urbana y psicosis son un recordatorio oportuno de que lo que encontramos en contextos con altos ingresos no necesariamente se extiende a otros contextos¹⁷.

Además, sabemos muy poco sobre los efectos de la migración interna, que a menudo implica movimiento en considerables distancias y en contextos sociales y culturales muy diferentes. En un

estudio en el norte de Italia¹⁸, las tasas de incidencia para trastornos psicóticos fueron similarmente elevadas para migrantes internos (IRR=1,93; IC 95%: 1,19-3,13), predominantemente del sur de Italia, y migrantes externos (IRR=1,79; IC 95%: 1,06-3,02).

Artefactos metodológicos

Desde los primeros estudios, la validez de los informes de tasas elevadas de trastornos psicóticos, sobre todo en grupos minoritarios negros, ha sido tema de mucho debate. Existen varios sesgos potenciales que pudieran crear diferencias falsas. Estos se relacionan, por ejemplo, con migración selectiva, identificación de casos e infraenumeración de datos de denominador minoritario.

Sin embargo, sin descartar por completo estos sesgos potenciales, es improbable que los señalados puedan explicar del todo los patrones observados. Por ejemplo, diversas líneas de razonamiento implican que es improbable la migración selectiva. En un experimento de pensamiento fascinante, Selten et al¹⁹ recalcularon las tasas de incidencia para la población surinamés en los Países Bajos, suponiendo que toda la población de Surinam había migrado. Después de hacer esto, las tasas todavía estaban elevadas en relación con la mayoría neerlandesa.

Por otra parte, en estudios más recientes, los métodos para identificar casos se han vuelto más variados y exhaustivos (por ejemplo, uso de registros de caso, fuentes múltiples), y datos del denominador para grupos minoritarios son más precisos, ciertamente en Reino Unido. Sin embargo, persisten informes de discrepancia en incidencia.

Diagnóstico incorrecto

Es más fascinante la propuesta de que las tasas elevadas son resultado de diagnóstico incorrecto sistemático de psicosis en grupos étnicos minoritarios^{20,21}. Esta posibilidad merece consideración minuciosa. Al abordar esta cuestión, vale la pena reflexionar y considerar por qué estos hallazgos inicialmente resultaron tan debatibles.

Los primeros estudios realizados en el Reino Unido, fueron en su mayor parte estudios inicialmente originados, centrados en esquizofrenia. En esa época, a finales de la década de 1970 y principios de la de 1980, el consenso prevaleciente en psiquiatría era que la esquizofrenia era principalmente un trastorno cerebral genético. Vincular el grupo étnico o la raza con un mayor riesgo de un trastorno intensamente estigmatizado que se consideraba sobre todo genético, comprensiblemente provocó una reacción. Era incómodamente cercano a las ideologías racistas de la inferioridad genética de personas negras²⁰. Considerado desde esa perspectiva, el sobrediagnóstico de esquizofrenia en personas de raza negra se derivó de estereotipos más amplios que, cuando se refractaron a través de la lente de la psiquiatría, condujeron a la patologización de creencias arraigadas en la cultura, conductas y expresiones de angustia como signos de psicosis.

Por ejemplo, Littlewood y Lipsedge²¹ aducían que el sufrimiento agudo originado por condiciones y experiencias vitales difíciles era sistemáticamente diagnosticado en forma incorrecta como esquizofrenia en la población caribeña negra en Reino Unido. Estas historias pueden escucharse hoy día, sobre todo fuera del ámbito académico, en el planteamiento de este problema como un diagnóstico incorrecto o sobrediagnóstico.

Desde luego, a medida que evidencia y tendencias recientes se vuelven a resaltar (véase adelante), la naturaleza de la psicosis es claramente tal que el diagnóstico suele ser difícil, sobre todo en diversos grupos culturales. Además, dado que son comunes las experiencias psicóticas de bajo nivel y a menudo se presentan simultáneamente con síntomas de depresión, ansiedad y trastorno por estrés postraumático^{22,23}, es plausible que los trastornos predominantemente afectivos puedan haberse diagnosticado en ocasiones incorrectamente como trastornos psicóticos. Es más, hay cierta evidencia directa de que el diagnóstico incorrecto ocurre en relación con algunas poblaciones minoritarias (por ejemplo, en Estados Unidos)²⁴. Sin duda este es un problema clínico importante, con implicaciones para el manejo y el tratamiento.

Sin embargo, hay líneas de razonamiento y evidencia de que, en conjunto, indican que las variaciones en la incidencia según grupo étnico no son simplemente un artefacto de diagnóstico incorrecto o sobrediagnóstico. Por ejemplo, se ha intentado en varias ocasiones evaluar el grado en el cual ocurren estereotipos y diagnóstico incorrecto que pudieran explicar las variaciones comunicadas en las tasas de incidencia. Dos estudios utilizaron viñetas para investigar los estereotipos raciales en el diagnóstico. En ninguno se encontró evidencia sólida de que los psiquiatras tengan más probabilidades de diagnosticar esquizofrenia cuando el grupo étnico de los individuos descritos en las viñetas de casos es negro^{25,26}.

Asimismo, Hickling et al²⁷, en un estudio en que se compararon diagnósticos establecidos por psiquiatras británicos y jamaicanos en los mismos pacientes, no hallaron diferencias en el porcentaje de pacientes negros con diagnóstico de esquizofrenia. Asimismo, estudios recientes se centran en todos los trastornos psicóticos, no solo en la esquizofrenia, y tienden a comunicar tasas elevadas de todos los trastornos. Esto, entonces, no es un problema de específicamente diagnosticar en forma incorrecta o sobrediagnosticar esquizofrenia.

Por último, en los últimos 20 años se ha modificado bastante nuestra comprensión de la naturaleza y etiología de la psicosis. Ahora está claro que la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos se conforman por una compleja gama de factores, que incluyen condiciones y experiencias sociales, que se combinan e interactúan en el curso del tiempo para aumentar el riesgo. Las tasas elevadas de psicosis en algunos grupos de migrantes y minorías étnicas, entonces, no implican un exceso de trastorno cerebral genético o puramente inducido por factores biológicos.

VARIACIONES SEGÚN GRUPO ÉTNICO: PREVALENCIA DE EXPERIENCIAS PSICÓTICAS

En paralelo con la investigación sobre trastornos psicóticos en grupos de migrantes y minorías étnicas, ha surgido evidencia sustancial en los últimos años que indica que las experiencias psicóticas de bajo nivel (o anómalas e inusuales) –como alucinaciones fugaces y no molestas, suspicacia y pensamiento mágico– son algo comunes en la población general^{28,29}.

Esto plantea la posibilidad de que las experiencias psicóticas tengan una distribución continua, variando en frecuencia, gravedad e intensidad, y ubicándose el trastorno en el extremo de esta distribución. Si tal es el caso, en poblaciones con tasas elevadas del trastorno, esperaríamos que fuesen más comunes las experiencias psicóticas de bajo nivel (Figura 1). Hay en la actualidad varios estudios que indican que en realidad este es el caso²⁰⁻³².

En un análisis sistemático y metanálisis reciente, Tortelli et al³³ identificaron 19 estudios de adultos (de 16 o más años de edad) que informaron datos sobre experiencias psicóticas en grupos de migrantes o minorías étnicas. El hallazgo más constante fue que las personas de grupos de raza negra, en comparación con grupos

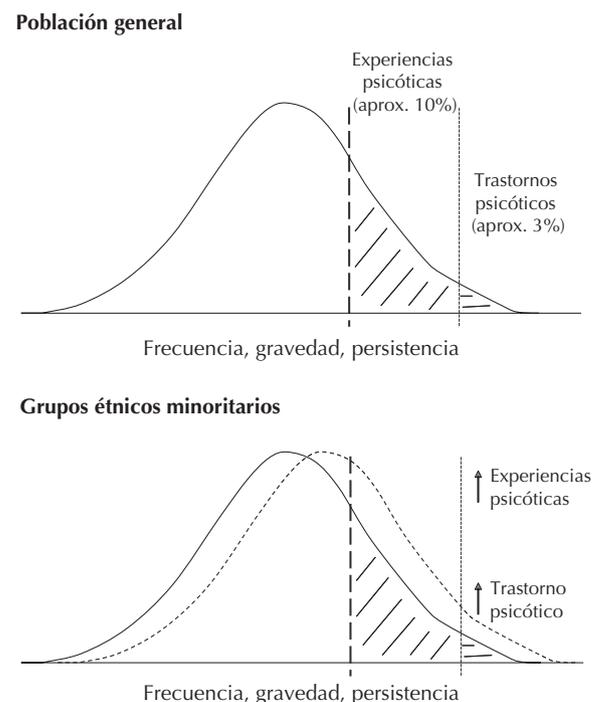


Figura 1 Desviación a la derecha postulada en el proceso continuo de psicosis en algunos grupos étnicos minoritarios.

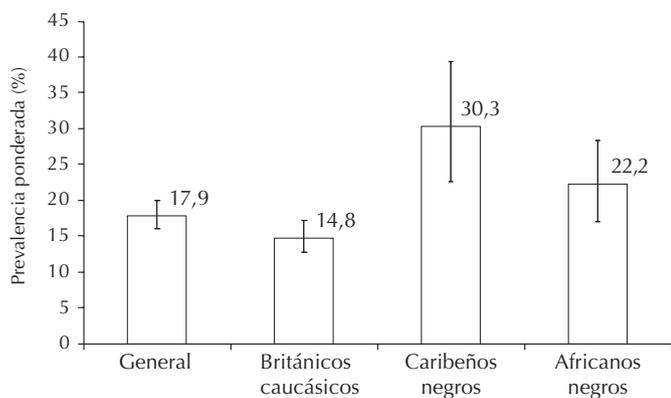


Figura 2 Prevalencia de experiencias psicóticas según grupo étnico en una encuesta de la población en el sur de Londres.

mayoritarios, más a menudo reportaban experiencias psicóticas, tanto actuales (de 7 estudios con 26 magnitudes de efecto: (cociente de probabilidades, OR=1,8, IC 95%: 1,4-2,3) como en el curso de la vida (de 4 estudios con 9 magnitudes de efecto: OR combinado=1,3; IC 95%: 1,1-1,6).

En congruencia con esto, una encuesta que llevamos a cabo en la misma región del sur de Londres en que se han realizado muchos estudios de grupo étnico y trastornos psicóticos³⁴, observamos que, en comparación con británicos caucásicos, personas de poblaciones caribeñas negras y africanas negras tenían más probabilidades de referir experiencias psicóticas (Figura 2).

UN MODELO EXPLICATIVO

Al considerar por qué existen variaciones en la presentación de trastornos psicóticos en un grupo étnico, es útil tener presente un modelo para trastornos psicóticos en general.

Las psicosis son muy heterogéneas –en su sintomatología, evolución y pronóstico– y nuestras categorías diagnósticas actuales, en el mejor de los casos, capturan síndromes que pueden comprender múltiples trastornos fundamentales³⁵. Además, estos trastornos, según se señaló antes, pueden ser el polo extremo angustiante de una gama de creencias y experiencias perceptuales que son algo comunes en las poblaciones.

Según se mencionó, la estructura etiológica subyacente a las psicosis, en todo el espectro, es compleja. Una serie de factores, que no son necesarios ni suficientes por sí solos para causar el trastorno, conllevan un aumento del riesgo en los dominios genético, neurobiológico, uso de sustancias, psicológico y social³⁶. Por ejemplo, se han implicado varios factores sociales a nivel de área (urbanidad, fragmentación social, densidad étnica) e individual (acoso, abuso, sucesos vitales, discriminación)³⁷. El hecho de que no sean suficientes o necesarios significa que múltiples factores deben intervenir simultáneamente en el curso del tiempo –sin duda en diversas combinaciones– para impulsar a individuos a lo largo de una trayectoria de evolución a la psicosis.

Esto también puede explicar la heterogeneidad de las manifestaciones y desenlaces de trastornos psicóticos. Agrupamientos específicos de causas pueden fundamentar diferentes agrupamientos de síntomas y trayectorias subsiguientes. Hay alguna evidencia que respalda esto. Por ejemplo, las adversidades en la infancia se asocian a más síntomas positivos³⁸, mientras que los marcadores

del neurodesarrollo se asocian a más síntomas negativos³⁹. Además, está convergiendo evidencia sobre mecanismos psicológicos y biológicos interrelacionados a través de los cuales la serie de factores aumenta el riesgo, notablemente a través de efectos en procesos afectivos y cognitivos y sobre la respuesta fisiológica al estrés y el sistema de dopamina⁴⁰⁻⁴³.

Esta evidencia fue sintetizada por Howes y Murray⁴⁴, quienes se basaron en nuestro modelo social y de desarrollo⁴⁵ para proponer un modelo social, de desarrollo y cognitivo integrado que es aplicable a todas las psicosis. En el centro de este modelo está la idea de que las psicosis emergen y fluctúan en el curso de la vida como consecuencia de agrupamientos de factores causales y protectores que operan en múltiples niveles, desde el molecular hasta el social. Se deduce que variaciones en las poblaciones surgirán en donde existan diferencias en la distribución o los efectos de agrupamiento de factores causales y protectores.

CAUSAS POTENCIALES

En varios análisis previos, incluido el nuestro, se ha considerado la evidencia de una gama de factores causales potenciales que pueden contribuir a variaciones étnicas⁴⁵⁻⁴⁷.

Las diferencias en la población respecto a riesgo genético, complicaciones genéticas, complicaciones obstétricas o infecciones virales fueron propuestas en los primeros estudios sobre psicosis en poblaciones minoritarias⁴⁸, alimentando las inquietudes iniciales sobre los vínculos que se establecían entre raza, grupo étnico, deficiencias biológicas y esquizofrenia. Sin embargo, no parece haber evidencia que indique que las variaciones en marcadores de riesgo genético o del neurodesarrollo puedan explicar las tasas elevadas de trastornos psicóticos en algunas poblaciones. Más bien, en la actualidad hay un amplio consenso de que las variaciones en la incidencia según grupo de migrantes y minoritarios más probablemente son una consecuencia de factores ambientales externos, en particular relacionados con condiciones sociales, posición y experiencia en el curso de la vida.

Uso de sustancias

Se dispone de evidencia sólida de que el uso de determinadas sustancias, sobre todo cannabis, conlleva un aumento en el riesgo de psicosis. Esto es aplicable sobre todo a formas de gran potencia con altas concentraciones de tetrahidrocannabinol (por ejemplo, skunk)^{49,50}. Este hallazgo es muy relevante aquí, pues el consumo de cannabis fue una de las explicaciones más tempranas y más controvertibles que se propusieron para las tasas elevadas de psicosis en la población caribeña negra del Reino Unido.

Sin embargo, estudios previos no han proporcionado ninguna evidencia sólida que apoye esta noción^{45,51}. La investigación reciente ha surgido lentamente. No obstante, es probable que el interés actual en cannabis produzca muestras que sean tan diversas desde el punto de vista étnico que permitan que se considere más a fondo esta cuestión.

Migración y aculturación

La migración es una experiencia estresante e inquietante que implica desorganización grave de muchos aspectos de las vidas de

los individuos. Va inevitablemente seguida de un periodo prolongado de adaptación y aculturación, procesos que pueden ser más o menos difíciles, dependiendo de los motivos de la migración (por ejemplo, económicos frente a forzados), recursos económicos y sociales disponibles, distancia cultural respecto a la nueva sociedad (sobre todo idioma), y niveles de discriminación y hostilidad que enfrentan.

Los hallazgos recientes de que la incidencia de trastornos psicóticos es más alta en refugiados¹⁵ apuntan a la potencial importancia de estos procesos y experiencias. Buscadores de asilo y refugiados huyen de desastres naturales, guerra, violencia y persecución, y por tanto, a menudo llegan traumatizados, con menos recursos y contactos, y afrontan más dificultades para integrarse en la sociedad que los recibe. Sin embargo, es sorprendentemente escasa la investigación sobre el efecto de las experiencias de migración y asentamiento en el riesgo de psicosis.

En análisis de datos de un pequeño estudio de casos y controles que se llevó a cabo a mediados de la década de 1990, observamos alguna evidencia de que la marginación cultural (es decir, distancia de la cultura de patrimonio y de sociedad mayoritaria), distinguía entre casos de caribeños negros con un primer episodio de psicosis y caribeños negros como controles⁵².

Más recientemente, en análisis de datos de EU-GEL, se incluyeron 1.088 casos con primer episodio de psicosis y 1.495 controles de centros en seis países, observamos que tras el ajuste respecto a un parámetro de distancia lingüística se atenuó la asociación entre grupo de migrantes o minoritario y condición de caso⁵³. Tal vez lo que es más fascinante, el efecto de confusión de la distancia lingüística fue más intenso en migrantes de primera generación, mientras que la desventaja social fue más importante en generaciones segundas y subsiguientes. Esto apunta a la posibilidad de que experiencias socioculturales sobresalientes sean diferentes para poblaciones de migrantes y minorías asentadas.

No obstante, la migración y las experiencias iniciales de aculturación, en el mejor de los casos pueden proporcionar una explicación parcial de las elevadas tasas de incidencia de trastornos psicóticos en algunos grupos. El periodo entre migración e inicio de psicosis suele ser de varios años. Hollander et al¹⁵, por ejemplo, observaron que el tiempo transcurrido desde la migración hasta el primer diagnóstico era alrededor de tres años para migrantes no refugiados, lo cual es congruente con estudios previos. En el caso de los refugiados, el tiempo fue más breve, pero todavía relativamente prolongado, de cerca de 2 años¹⁵.

Veling et al⁵⁴, en un estudio de casos nuevos en los Países Bajos, observaron que la edad de migración más temprana se asociaba a un aumento del riesgo. Es posible que la migración a una edad más temprana tenga un efecto particularmente pernicioso sobre el riesgo de psicosis, pero la migración más temprana también significa vivir más tiempo, durante los años de formación de la infancia y adolescencia, en la sociedad de acogida. Condiciones y experiencias sociales en sociedades de acogida tienen entonces probablemente la misma importancia, si no es que más.

Contextos y experiencias sociales: ecologías de riesgo

Las personas de grupos étnicos minoritarios tienen más probabilidades de vivir en zonas urbanas densamente pobladas y relativamente desfavorecidas y socialmente fragmentadas. Vivir en estos tipos de lugares –en general– se asocia a un aumento del riesgo de psicosis, por lo menos en Europa del Norte. Sin embargo, parece

que estas características contextuales de regiones por sí solas no explican la variabilidad en las tasas de trastornos psicóticos según grupo étnico.

En un estudio temprano, Harrison et al⁵⁵ no hallaron evidencia de que el área de residencia pudiese explicar diferencias observadas en tasas de trastorno mental grave entre poblaciones de blancos caucásicos y caribeños negros en Nottingham, Reino Unido, y nuestro estudio subsiguiente en tres centros de Reino Unido (AESOP) mostró tasas similarmente elevadas según grupos étnicos en todos los centros, pese a grados variables de urbanicidad (densidad de población)⁵⁶. Además, en un estudio más reciente en Reino Unido, Kirkbride et al⁵⁷ descubrieron que eran evidentes discrepancias étnicas similares en zonas rurales y urbanas en una región del este de Inglaterra (es decir, aumento de dos a cuatro tantos en las tasas de trastornos psicóticos entre caribeños negros, africanos negros y poblaciones pakistaníes, en comparación con británicos caucásicos).

Esto no quiere decir que no importa el contexto. Uno de los hallazgos más notables y constantes en la literatura es que las tasas de psicosis son más altas entre grupos étnicos minoritarios donde forman una proporción más pequeña de la población local⁵⁸⁻⁶⁰. Este efecto de la densidad étnica fue comunicado ya desde la década de 1930 en Estados Unidos, en el estudio original de Faris y Dunham⁶¹, y desde entonces se ha reproducido en muchos estudios, incluso en varios estudios recientes^{60,62-65}.

Sin embargo, es difícil interpretar estos hallazgos. Cuando se consideran junto con datos a nivel individual que indican que es importante la exposición repetida a la discriminación (véase adelante), es posible que vivir en áreas de baja densidad étnica pueda aumentar el riesgo, debido a la exposición a más discriminación y hostilidad. A la inversa, áreas de gran densidad étnica pueden mitigar el riesgo y favorecer la resiliencia, posiblemente a través de acceso a más apoyos sociales.

Das Munshi et al⁶⁶, en un análisis de datos de una encuesta nacional en el Reino Unido, encontraron alguna evidencia que apoya esto: personas que viven en áreas de baja densidad de su propio grupo étnico informaron más experiencias de racismo y discriminación y menos apoyos sociales. No obstante, en ningún estudio se han investigado directamente estas posibilidades en relación con trastorno psicótico.

Además, los efectos para la psicosis pueden no ser uniformes. Schofield et al⁶⁷, en un estudio en que se utilizaron datos de registro danés, hallaron evidencia de efectos de densidad étnica para la segunda, pero no para la primera generación de migrantes, un hallazgo que de nuevo señala que diferentes agrupamientos de causas pueden subyacer a las tasas elevadas de trastornos psicóticos en poblaciones de migrantes recientes frente a minorías asentadas.

Contextos y experiencias sociales: desventaja, discriminación y hostilidad

Al nivel de experiencia del individuo, hay alguna evidencia de que la exposición más frecuente a adversidades sociales en el curso de la vida, en particular la discriminación, puede ser importante. Por ejemplo, la desorganización de la familia durante la infancia (indexada por la separación de los progenitores) se asocia a un aumento en las probabilidades de psicosis y a la vez es más común en algunas poblaciones minoritarias (por ejemplo, caribeños negros en Reino Unido)⁶⁸. Las adversidades indexadas por separación (por ejemplo, discordia doméstica, inestabilidad del hogar y dificultades

económicas) que son experimentadas más a menudo por personas que pertenecen a grupos étnicos minoritarios, pueden contribuir, entonces, a impulsar más a estas poblaciones a lo largo de trayectorias hacia la psicosis.

Se dispone de evidencia similar para marcadores de desventaja social y económica y aislamiento en la edad adulta⁶⁹. Sin embargo, los indicadores utilizados en estos estudios son burdos y no nos dicen nada sobre las exposiciones más específicas que puedan indicar o el mecanismo a través del cual operan. Además, en estudios ecológicos, la posición socioeconómica no tiende a explicar gran parte de la varianza en las tasas de trastorno psicótico según grupo étnico.

En varios estudios se ha analizado el papel potencial que desempeña la discriminación y la desventaja percibida. Cabe señalar que Karlsen y Nazroo⁷⁰, en un análisis de datos de la Cuarta Encuesta Nacional de Minorías Étnicas del Reino Unido, observaron una relación entre la prevalencia anual estimada de psicosis y los informes de racismo experimentado (OR=1,6), abuso verbal (OR=2,9) y ataques raciales (OR=4,8). Es notable que el efecto más potente fuese para las experiencias que implicaban amenaza y violencia física (ataques raciales).

Los datos relevantes limitados de las muestras del primer episodio respaldan ampliamente estos hallazgos, pese a que varían los enfoques y los criterios que se utilizan para capturar la discriminación y la desventaja. En el AESOP, observamos que percepciones de desventaja explicaban en parte las tasas elevadas de psicosis en grupos de caribeños negros y africanos negros⁷¹. Veling et al⁷², en los Países Bajos, informaron que las tasas de incidencia más elevadas eran entre las poblaciones que tienen los niveles más altos de discriminación percibida (es decir, marroquíes: IRR=4,8).

En otros análisis de datos de caso-hermano-control de migrantes no occidentales, Veling et al⁷³ observaron que los casos tuvieron más probabilidades de tener una identidad étnica negativa, en comparación con sus controles equiparados. Estos hallazgos son respaldados por un análisis reciente de 24 estudios de discriminación percibida que encontraron apoyo general para una relación con las psicosis⁷⁴. En conjunto, estos hallazgos apuntan a la discriminación y desventaja percibida como factores potencialmente importantes entre grupos étnicos minoritarios.

VARIACIONES EN LA PRESENTACIÓN SINTOMÁTICA

En varios estudios se ha analizado si hay variaciones étnicas en la naturaleza y presentación de la psicosis. Es posible que, si una amplia serie de factores sociales apoyan las tasas más elevadas, también habría síntomas más positivos y afectivos entre miembros de grupos étnicos minoritarios. En otras palabras, si hay trayectorias etiológicas diferentes para la psicosis, cabría esperar que se reflejaran en diferencias en las manifestaciones de síntomas.

Algunos estudios han mostrado alguna evidencia de que pacientes negros presentan más síntomas positivos (por ejemplo, delirios paranoides, alucinaciones) y afectivos y menos síntomas negativos. Por ejemplo, en análisis recientes de datos de nuestro estudio de incidencia de toda Europa, observamos que pacientes migrantes y de grupos minoritarios presentaban más síntomas positivos (distorsión de la realidad)⁷⁵. Veling et al⁷⁶ en un estudio realizado en Países Bajos, también encontraron evidencia de variaciones étnicas similares, de manera que pacientes marroquíes informaron más síntomas generales y más delirios de persecución, y pacientes marroquíes lo mismo que turcos con más frecuencia cumplieron los criterios para el diagnóstico de un trastorno depresivo.

Estos hallazgos son congruentes con la hipótesis de que pacientes de grupos minoritarios presentarán más síntomas positivos y afectivos. Sin embargo, hasta donde sabemos, en ningún estudio se han vinculado directamente estas variaciones con factores sociales postulados, de manera que sigue siendo conjetura un vínculo. En un estudio reciente efectuado en Canadá no se observó ninguna variación étnica en síntomas en la primera presentación⁷⁷. Esto de nuevo apunta a la posibilidad de que patrones y asociaciones varían en los contextos y según grupo étnico.

MECANISMOS

En un pequeño número de estudios se ha tratado de investigar mecanismos putativos que pueden vincular experiencia y psicosis en grupos minoritarios. Por ejemplo, Gevonden et al⁷⁸ analizaron la reactividad al estrés cotidiano en una muestra de hombres marroquíes y neerlandeses, utilizando muestreo de experiencia y una exposición experimental a evaluaciones sociales de pares. No observaron evidencia de que la reactividad a factores estresantes fuese más acentuada en hombres marroquíes. Esto es interesante, pues encaja en la evidencia epidemiológica. No es que factores sociales tengan efectos más potentes en grupos minoritarios (es decir, que la reactividad al estrés sea más acentuada); lo que sucede es que son más comunes.

Akdeniz et al⁷⁹ en una muestra de 124 hombres jóvenes que incluían alemanes y migrantes de segunda generación, investigaron el efecto de la condición de migrante sobre la estructura cerebral utilizando imágenes de resonancia magnética estructural. Observaron que el volumen de sustancia gris estaba reducido solo en hombres migrantes, un hallazgo que tentativamente conjeturan que puede indicar efectos de estrés medioambiental (asociado a la condición de migrante) en el desarrollo del cerebro, lo que proporciona un vínculo mecanicista posible entre factores estresantes sociales en miembros de grupos étnicos minoritarios y psicosis.

DERROTISMO SOCIAL

Selten et al⁸⁰⁻⁸² han postulado que la experiencia de derrotismo social es el denominador común que explica las tasas elevadas de psicosis en algunos grupos étnicos minoritarios. Este modelo propone que la experiencia prolongada de ser excluido del grupo mayoritario (es decir, rechazo social) aumenta el riesgo a través de efectos sobre el sistema dopaminérgico mesolímbico. Esta idea surgió de la analogía con estudios en animales que muestran que roedores sujetos a conducta amenazante e intimidante por otros roedores se vuelven pasivos y sumisos (es decir, derrotados) y que esto se asociaba a sensibilización del sistema mesolímbico dopaminérgico⁸³, el cual se ha implicado en seres humanos en la biología subyacente de la psicosis⁸³. Esta hipótesis ha atraído algún interés, de manera que merece consideración cuidadosa.

A primera vista, la hipótesis es plausible y tiene valor para proporcionar un término pegadizo y fácil de memorizar que sirve para resaltar la centralidad de factores sociales y generar variaciones en la incidencia de psicosis según el grupo étnico de migrante y minoría. Sin embargo, cuando se analiza con más profundidad, hay ciertos aspectos que –para que la hipótesis tenga una posible fuerza explicativa– requieren más esclarecimiento y perfeccionamiento. En primer lugar, la hipótesis en gran parte es tautológica: plantea una condición de minoría (es decir, ser excluido de un

grupo mayoritario) para explicar las tasas elevadas de trastorno en quienes ocupan posiciones de minoría. En segundo lugar, no puede ser una condición de minoría sola que explique los patrones observados: las psicosis son simplemente demasiado infrecuentes para que este sea el caso. En el mínimo de los casos, por lo menos deben intervenir otros factores. En tercer lugar, en los estudios en animales que fueron la base de la formulación original, el rechazo social es el desenlace, no la exposición. Es una conducta intimidante y amenazante prolongada (no una condición de intruso) que produce el desenlace: pasividad y sumisión (derrota social)⁸³. En otras palabras, es una amenaza excesiva y repetida que se asocia con –o conduce a– sensibilización del sistema mesolímbico dopaminérgico en este modelo. Además, el estado final de derrotismo que caracteriza a los roedores evoca un estado de impotencia. Es por esto que el paradigma de derrotismo social suele considerarse un modelo de depresión⁸⁴.

En suma, la hipótesis del derrotismo social promete una explicación simple y refinada, una característica que satisface la navaja de Ockham. Sin embargo, las tasas elevadas de psicosis en algunos grupos minoritarios es improbable que se puedan explicar de una manera tan simple⁸¹. El rango de exposiciones implícitas y los mecanismos a través de los cuales influyen en el riesgo en grupos minoritarios probablemente son mucho más complejos, y necesitamos aceptar y tratar de comprender esta complejidad. Como lo comentó Einstein, “las cosas deben simplificarse en lo posible, pero no más”⁸⁵. En relación con los problemas de salud mental, Kendler recientemente explicó con detalle esto, señalando la necesidad de ir más allá del pensamiento monocausal⁸⁶.

UNA TRAYECTORIA DE DESARROLLO SOCIAL A LA PSICOSIS

Al sintetizar la evidencia hace alrededor de diez años, propusimos una trayectoria de desarrollo social para explicar las tasas elevadas de psicosis en muchas poblaciones de migrantes y minorías⁴⁵. Es decir, planteamos la hipótesis de que una vía de desarrollo en la cual la exposición a la adversidad y el trauma (sobre todo en la infancia o antes y durante la migración) –ante la falta de factores amortiguadores y protectores– interactúa con el riesgo genético subyacente y repercute en el desarrollo neurobiológico (en particular la respuesta de estrés y los sistemas dopaminérgicos) para crear una vulnerabilidad persistente a la psicosis (que se refleja, por ejemplo, en la expresión de experiencias psicóticas de bajo nivel). Esta vulnerabilidad se torna manifiesta (principalmente como síntomas positivos y afectivos) en caso de factores estresantes acumulados adicionales o uso prolongado de sustancias, sobre todo cannabis de gran potencia. Como se señaló, esta propuesta se ha incorporado en modelos más amplios de psicosis.

Nuestro propósito en resaltar una vía de desarrollo social es atraer la atención a la posibilidad de que hay algunos individuos en quienes las condiciones de experiencias sociales adversas representan los factores primarios en la patogenia de las psicosis: es decir, ante la falta de estas exposiciones, los trastornos psicóticos no se habrían presentado. Se deduce también de esto que, en poblaciones en las que condiciones y experiencias sociales adversas son más frecuentes, las tasas de psicosis serán más altas. Nuestra hipótesis es que esto explica las tasas elevadas en muchas poblaciones de migrantes y minorías.

La evidencia que se ha acumulado en años recientes –aunque fragmentada y esporádica– encaja en este modelo y señala refina-

mientos. Dos líneas de investigación son particularmente destacadas y se describen a continuación.

Experiencias psicóticas durante la infancia y la adolescencia

En varios estudios se ha comparado la prevalencia de experiencias psicóticas de bajo nivel, o anómalas, en personas jóvenes de diversos grupos étnicos. Por ejemplo, Laurens et al³², en un estudio de 595 niños de 9 a 12 años de edad en Londres, observaron que niños caribeños negros tenían casi dos tantos más probabilidades de autnotificar experiencias psicóticas en comparación con británicos caucásicos (OR=1,92). Sin embargo, no hubo diferencias entre niños africanos negros y británicos caucásicos (OR=0,96).

En un estudio de 1.545 niños con una media de edad de 13 años en los Países Bajos, Adriaanse et al³¹ observaron que niños neerlandeses de ascendencia marroquí (OR=3,0) y neerlandeses de origen turco (OR=2,2) tenían más probabilidades de referir experiencias anómalas con una repercusión considerable, en comparación con niños neerlandeses. En otra muestra neerlandesa, esta vez de adultos jóvenes, Vanhjeusden et al⁸⁷ observaron que las alucinaciones autnotificadas eran más comunes entre casi todos los grupos étnicos minoritarios en comparación con participantes neerlandeses (OR que fluctuaban de 1,6 a 5,8). Además observaron patrones interesantes según género: por ejemplo, en comparación con participantes neerlandeses, las alucinaciones autnotificadas eran muy comunes entre mujeres turcas (OR=13,5) y entre hombres marroquíes (OR=8,4).

Esto plantea la interrogante de si estos patrones de experiencias psicóticas de bajo nivel en la infancia, la adolescencia y la edad adulta temprana pronostican el desarrollo de trastornos psicóticos a una edad más avanzada y, por consiguiente, representan oportunidades para comprender los orígenes en el desarrollo que tienen estas discrepancias subsiguientes y, lo que es más importante, intervenir para prevenir la progresión a trastornos mentales más graves e intratables.

En algunos estudios se ha tratado de investigar factores de riesgo putativos para las experiencias psicóticas según grupo étnico en personas jóvenes, pero esta línea de investigación es muy incipiente. Adriaanse et al⁸⁸ ampliaron su trabajo sobre experiencias psicóticas en niños para considerar otros problemas y factores de riesgo. Observaron que niños de grupos étnicos minoritarios referían menos problemas interiorizantes pero más exteriorizantes que niños neerlandeses, lo cual fue explicable en parte por indicadores de desventaja social. En otra serie de análisis, identificaron varios factores de riesgo y protectores para los problemas de salud mental en general que eran evidentes entre niños de minorías étnicas, tales como trauma, conflictos con los padres y discriminación percibida. Estos hallazgos son congruentes con un estudio previo de 3.426 niños y adolescentes del Reino Unido, el cual demostró que un antecedente migratorio y la disfunción familiar se asociaban a un incremento de casi cuatro tantos en el riesgo de experiencias psicóticas⁸⁹.

En conjunto, estos hallazgos son muy interesantes pues apuntan a variaciones en la salud mental durante la infancia que reflejan lo que se observa en la edad adulta, es decir, niveles similares o más bajos de trastornos mentales interiorizantes, emocionales o comunes y niveles más altos de psicosis. Es posible, así, que experiencias similares de adversidad –centradas en torno al conflicto y desintegración familiar, y desventaja y discriminación percibidas– se expresen y manifiesten de manera diferente según el grupo étnico.

Esto también explicaría por qué más adversidades sociales en el curso de la vida no se reflejan en niveles más elevados de depresión y ansiedad en la edad adulta, es decir, en trastornos más comúnmente vinculados a condiciones y experiencias sociales difíciles.

En la actualidad estamos investigando estas hipótesis en un estudio de cohortes recién establecido de cerca de 4.000 personas jóvenes de 11 a 16 años de edad, muestreados de barrios étnicamente diversos y económicamente desfavorecidos en el sur de Londres (el estudio REACH, <http://www.thereachstudy.com/>).

Amenaza, hostilidad y violencia

Hay evidencia creciente en general de que los contextos y las experiencias que implican altos niveles de amenaza interpersonal, hostilidad y violencia específicamente aumentan el riesgo de psicosis. Por ejemplo, utilizando datos del estudio E-Risk, Arseneault et al⁹⁰ encontraron que el acoso y los malos tratos, pero no los accidentes, durante la infancia se asociaban a experiencias psicóticas (anómalas) ulteriores a los 12 años de edad. Además, en análisis de datos de nuestro estudio de casos y controles de adversidad y psicosis, observamos que los efectos más sólidos eran para las exposiciones en la infancia y los eventos de la vida adulta que implicaban amenaza grave, hostilidad y violencia⁹¹.

En relación con grupos de migrantes y minoritarios, estos hallazgos concuerdan con la evidencia de tasas muy elevadas de psicosis entre refugiados (expuestos, por definición, a amenaza extrema) y de efectos para discriminación, que sobre todo implicaban violencia, según se detalló antes. Esto apunta a una formulación más específica de las exposiciones sociales relevantes: es decir, exposición –en el curso de la vida– a amenazas, hostilidad (inclusive discriminación) y violencia, sobre todo en contexto de pobreza, carencias y aislamiento (por ejemplo, en zonas de baja densidad étnica).

DESENLACES

En algunos estudios tempranos, se planteaba la hipótesis de que la evolución y el desenlace de la psicosis en grupos étnicos de migrantes y minorías serían más benignos y mejores⁹². Había dos posibles motivos para esperar esto. En primer lugar, si el diagnóstico incorrecto es un factor, entonces esto debería reflejarse con el tiempo en que menos individuos experimentarían la evolución continuamente sintomática que más a menudo caracteriza a la esquizofrenia. En segundo lugar, si las tasas elevadas son una consecuencia de condiciones sociales, es decir, más reactivas y menos relacionadas con el neurodesarrollo, con síntomas más positivos y afectivos, esto de nuevo debería reflejarse con el tiempo en que menos personas experimentarían síntomas negativos y continuos.

Se han realizado mucho menos estudios sobre la evolución y el pronóstico de la psicosis entre grupos étnicos minoritarios que sobre la incidencia, y los hallazgos son ambivalentes, tal vez en parte por las diferencias metodológicas⁹³. En suma, algunos indican mejores desenlaces, algunos señalan que no hay ninguna diferencia y algunos indican peores desenlaces.

Dicho esto, nuestro estudio reciente sobre la evolución y el desenlace a largo plazo según grupo étnico en la muestra de AESOP plantea posibilidades interesantes y problemáticas⁹⁴. En lo que es el seguimiento a largo plazo más grande de una cohorte étnicamente diversa de individuos con un primer episodio de psicosis, obser-

vamos evidencia sólida de que los desenlaces –clínicos, sociales y de uso de servicio– eran sustancialmente peores para pacientes de grupo étnico caribeño negro, y peores o no diferentes para pacientes de grupo étnico africano negro, en comparación con británicos caucásicos. La discrepancia al parecer se extiende a los resultados.

Tal vez lo que es más fascinante y relevante para nuestra exposición, es que las diferencias en el desenlace clínico fueron, al menos en parte, explicadas por diferencias en la desventaja social al inicio. Es decir, los desenlaces clínicos desfavorables en pacientes caribeños negros –en nuestros datos– estuvieron determinados en parte por los altos niveles de desventaja social al inicio. Esto plantea la posibilidad de que los efectos de desventaja social persistan y repercutan más en la evolución del trastorno. Además, resultó claro que estas desventajas persistieron en el seguimiento. Por ejemplo, de las personas que estaban desempleadas al inicio, solo tres (de 54; 6%) caribeños negros y uno (de 21; 5%) pacientes africanos negros tenían empleo en el seguimiento.

VIOLENCIA ESTRUCTURAL

Un planteamiento decisivo, pero que raras veces se hace, es que las condiciones y experiencias sociales consideradas en este artículo no tienen una distribución fortuita en las poblaciones; están socialmente estructuradas. Mayores niveles de pobreza, discriminación y amenaza en poblaciones minoritarias derivan de procesos históricos a largo plazo que, en sociedades predominantemente caucásicas, se han marginado y excluido en forma sistemática a individuos de grupos minoritarios, creando barreras sistemáticas a la educación y oportunidades económicas, a la salud y la movilidad ascendente, a vivir en áreas más prósperas y a posiciones de poder. En otras palabras, estructuras y prácticas sociales atrincheradas, en el fondo, determinan la exposición diferencial de grupos étnicos a riesgos de desarrollo social que, argumentamos, apoyan las tasas elevadas de trastornos psicóticos –y desenlaces deficientes subsiguientes– que una y otra vez se han comunicado en diversos contextos en los últimos 60 años y más.

Esto es un ejemplo de lo que Galtung⁹⁵ denominó violencia estructural, es decir, estructuras e instituciones sociales que dañan la salud de poblaciones al crear obstáculos a recursos que permiten a individuos cumplir necesidades fundamentales de desarrollo. Desde esta perspectiva, las tasas elevadas de psicosis en algunos grupos étnicos minoritarios, son un problema fundamentalmente político. Por consiguiente, nuestro análisis subraya también la importancia de políticas y estrategias sociales para reducir las desigualdades étnicas en todos los dominios (por ejemplo, educación, empleo, ingresos, salud física, mortalidad) y contrarrestar la discriminación y el racismo, en todas sus formas.

IMPLICACIONES

Habiendo señalado la necesidad de acción política e iniciativas a nivel social, también hay implicaciones potenciales importantes para la estructura y la prestación de servicios de salud mental. Junto con los estudios de tasas de trastornos psicóticos en poblaciones étnicas de migrantes y minorías, hay considerable investigación que muestra que individuos con un trastorno psicótico de las poblaciones con altas tasas experimentan trayectorias más negativas y coercitivas hacia los servicios de salud mental y a través de ellos⁹⁶⁻⁹⁸. Observamos, por ejemplo, que existían tasas

más elevadas de hospitalización obligatoria en pacientes caribeños negros en Reino Unido, en comparación con británicos caucásicos, durante un periodo de 10 años después de un primer episodio⁹⁴. Este es un panorama profundamente problemático: tasas elevadas de psicosis, desenlaces más desfavorables, experiencias peores y más coercitivas de servicios.

Pueden haber múltiples razones para las diferencias en las interacciones con servicios, y se han debatido de manera intensa y, a veces, en forma enconada. Este es un problema profundamente importante.

La comprensión es esencial para responder con eficacia para reducir los niveles de coerción y mejorar las experiencias de la asistencia a la salud. Nuestra conclusión de que más miembros de grupos étnicos minoritarios desarrollan psicosis sobre un trasfondo de pobreza y desventaja, con altos niveles de discriminación, amenaza y hostilidad, indica un posible motivo para –y estrategia consecutiva para el cambio– interacciones problemáticas con los servicios. Por lo que respecta a que los servicios de salud mental se basan en un modelo de enfermedad, en el cual las respuestas y los tratamientos están enfocados principalmente en individuos y sus síntomas, las condiciones sociales y experiencias que, para muchos, yacen en las raíces de su trastorno, son marginales al intercambio clínico.

Sin duda, muchos servicios, sobre todo servicios de intervención temprana, adoptan estrategias más holísticas; pero en la práctica la atención a circunstancias e intervenciones sociales para mejorar estas son ad hoc e incongruentes. Si estamos en lo correcto de que hay una vía con predominio del desarrollo social hacia la psicosis, entonces al enfocarnos principalmente en el control de los síntomas, por lo general con medicación antipsicótica, los servicios de salud mental sistemáticamente no abordan por completo los problemas subyacentes que, en muchos, impulsaron el inicio y siguen repercutiendo en los resultados.

Esto será desproporcionalmente el caso para los grupos minoritarios entre los cuales –de nuevo, si estamos en lo correcto– más individuos desarrollan psicosis sobre este trasfondo de desarrollo. Sin duda, cuando se les pregunta, usuarios de servicios de grupos étnicos minoritarios apuntan a múltiples factores estresantes sociales vinculados a carencias sociales para explicar las tasas elevadas de psicosis reportadas⁹⁹. Tal vez, entonces, una reorientación de servicios para garantizar atención sistemática a los antecedentes sociales y entornos de las personas con un trastorno psicótico, sobre todo de grupos minoritarios, abordará lo que importa más para muchos pacientes, y a partir de ahí facilitará la participación y reducirá la necesidad de coerción. Esto no significa hacer a un lado la medicación u otras intervenciones. Más bien, es para recomendar la evaluación exhaustiva de necesidades sociales y tal vez paquetes individualizados y mejorados de intervenciones sociales, cuando esté indicado.

CONCLUSIONES

Han transcurrido ya 60 años desde los primeros informes en el Reino Unido de las tasas elevadas de psicosis entre migrantes del Caribe. Desde esa época, se han realizado numerosos estudios que han reproducido y ampliado los hallazgos iniciales a otras poblaciones y otros países. Existe una considerable diversidad en la incidencia de trastornos psicóticos según grupo étnico minoritario. La evidencia actual, aunque relativamente débil, apunta a condiciones y experiencias sociales adversas, posiblemente sobre

todo aquellas que implican amenaza, hostilidad y violencia, como los factores determinantes principales de estas variaciones. Los agrupamientos específicos de factores sociales que son relevantes pueden variar para migrantes de primera y subsiguiente generación.

Hemos propuesto un modelo de desarrollo social, en el cual más exposición a riesgos sociales en el curso de la vida explica las tasas elevadas de trastorno en algunos grupos, estableciendo el argumento importante adicional de que estos riesgos están socialmente estructurados. Hay mucha investigación por hacer para evaluar y desarrollar este modelo. Pero, lo que es más importante, hay una urgencia persistente de utilizar la evidencia que tenemos para desarrollar políticas sociales, iniciativas en salud pública y servicios de salud mental a fin de abordar los problemas interrelacionados de altas tasas de trastorno, desenlaces desfavorables y peores experiencias de servicios entre algunos de los grupos étnicos más desfavorecidos de nuestras sociedades. Tristemente, no hemos avanzado más para resolver este reto de lo que estábamos hace veinte años.

BIBLIOGRAFÍA

1. McGrath J, Saha S, Welham J et al. A systematic review of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med* 2004;2:13.
2. Cantor-Graae E, Selten JP. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry* 2005;162:12-24.
3. Bourque F, van der Ven E, Malla A. A meta-analysis of the risk for psychotic disorders among first- and second-generation immigrants. *Psychol Med* 2011;41:897-910.
4. Castillejos MC, Martin-Perez C, Moreno-Kustner B. A systematic review and meta-analysis of the incidence of psychotic disorders: the distribution of rates and the influence of gender, urbanicity, immigration and socio-economic level. *Psychol Med* (in press).
5. Jongsma HE, Turner C, Kirkbride JB et al. International incidence of psychotic disorders, 2002-17: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health* 2019;4:e229-44.
6. Selten JP, van der Ven E, Termorshuizen F. Migration and psychosis: a meta-analysis of incidence studies. *Psychol Med* (in press).
7. van der Ven E, Veling W, Tortelli A et al. Evidence of an excessive gender gap in the risk of psychotic disorder among North African immigrants in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2016;51:1603-13.
8. Tortelli A, Errazuriz A, Croudace T et al. Schizophrenia and other psychotic disorders in Caribbean-born migrants and their descendants in England: systematic review and meta-analysis of incidence rates, 1950-2013. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2015;50:1039-55.
9. Kirkbride JB, Errazuriz A, Croudace TJ et al. Incidence of schizophrenia and other psychoses in England, 1950-2009: a systematic review and meta-analyses. *PLoS One* 2012;7:e31660.
10. Fearon P, Kirkbride JB, Morgan C et al. Incidence of schizophrenia and other psychoses in ethnic minority groups: results from the MRC AESOP Study. *Psychol Med* 2006;36:1541-50.
11. Kirkbride JB, Barker D, Cowden F et al. Psychoses, ethnicity and socioeconomic status. *Br J Psychiatry* 2008;193:18-24.
12. Selten JP, Veen N, Feller W et al. Incidence of psychotic disorders in immigrant groups to The Netherlands. *Br J Psychiatry* 2001;178:367-72.
13. Veling W, Selten JP, Veen N et al. Incidence of schizophrenia among ethnic minorities in the Netherlands: a four-year first-contact study. *Schizophr Res* 2006;86:189-93.
14. Termorshuizen F, van der Ven E, Tarricone I et al. The incidence of psychotic disorder among migrants and ethnic minority groups in Europe: findings from the multinational EU-GEI study. Submitted for publication.
15. Hollander AC, Dal H, Lewis G et al. Refugee migration and risk of schizophrenia and other non-affective psychoses: cohort study of 1.3 million people in Sweden. *BMJ* 2016;352:i1030.
16. Oduola S, Das-Munshi J, Bourque F et al. Change in incidence rates for psychosis in different ethnic groups in south London: the Clinical Record Interactive Search-First Episode Psychosis (CRIS-FEP) study. Submitted for publication.
17. DeVlyder JE, Kelleher I, Lalane M et al. Association of urbanicity with psychosis in low- and middle-income countries. *JAMA Psychiatry* 2018;75:678-86.

18. Tarricone I, Boydell J, Kokona A et al. Risk of psychosis and internal migration: results from the Bologna First Episode Psychosis study. *Schizophr Res* 2016;173:90-3.
19. Selten JP, Cantor-Graae E, Slaets J et al. Odegard's selection hypothesis revisited: schizophrenia in Surinamese immigrants to The Netherlands. *Am J Psychiatry* 2002;159:669-71.
20. Fernando S. *Mental health, race and culture*. London: Macmillan, 1991.
21. Littlewood R, Lipsedge M. *Aliens and alienists: ethnic minorities and psychiatry*, 3rd ed. London: Routledge, 1997.
22. Kelleher I, Lynch F, Harley M et al. Psychotic symptoms in adolescence index risk for suicidal behavior: findings from 2 population-based case-control clinical interview studies. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:1277-83.
23. Fisher HL, Caspi A, Poulton R et al. Specificity of childhood psychotic symptoms for predicting schizophrenia by 38 years of age: a birth cohort study. *Psychol Med* 2013;43:2077-86.
24. Garb HN. Race bias, social class bias, and gender bias in clinical judgement. *Clin Psychol Sci Pract* 1997;4:99-120.
25. Lewis G, Croft-Jeffreys C, David A. Are British psychiatrists racist? *Br J Psychiatry* 1990;157:410-5.
26. Minnis H, McMillan A, Gillies M et al. Racial stereotyping: survey of psychiatrists in the United Kingdom. *BMJ* 2001;323:905-6.
27. Hickling FW, McKenzie K, Mullen R et al. A Jamaican psychiatrist evaluates diagnoses at a London psychiatric hospital. *Br J Psychiatry* 1999;175:283-6.
28. Linscott RJ, van Os J. An updated and conservative systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence on psychotic experiences in children and adults: on the pathway from proneness to persistence to dimensional expression across mental disorders. *Psychol Med* 2013;43:1133-49.
29. Kelleher I, Connor D, Clarke MC et al. Prevalence of psychotic symptoms in childhood and adolescence: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Psychol Med* 2012;42:1857-63.
30. Morgan C, Fisher H, Hutchinson G et al. Ethnicity, social disadvantage and psychotic-like experiences in a healthy population based sample. *Acta Psychiatr Scand* 2009;119:226-35.
31. Adriaanse M, van Domburgh L, Hoek HW et al. Prevalence, impact and cultural context of psychotic experiences among ethnic minority youth. *Psychol Med* 2015;45:637-46.
32. Laurens KR, West SA, Murray RM et al. Psychotic-like experiences and other antecedents of schizophrenia in children aged 9-12 years: a comparison of ethnic and migrant groups in the United Kingdom. *Psychol Med* 2008;38:1103-11.
33. Tortelli A, Nakamura A, Suprani F et al. Subclinical psychosis in adult migrants and ethnic minorities: systematic review and meta-analysis. *B J Psych Open* 2018;4:510-8.
34. Morgan C, Reininghaus U, Reichenberg A et al. Adversity, cannabis use and psychotic experiences: evidence of cumulative and synergistic effects. *Br J Psychiatry* 2014;204:346-53.
35. Silverstein SM, Moghaddam B, Wykes T. *Schizophrenia: evolution and synthesis*. Cambridge: MIT Press, 2013.
36. Radau J, Ramella-Cravaro V, Ioannidis JPA et al. What causes psychosis? An umbrella review of risk and protective factors. *World Psychiatry* 2018;17:49-66.
37. Morgan C, McKenzie K, Fearon P. *Society and psychosis*. Cambridge: Cambridge University Press, 2008.
38. Ajnakina O, Trotta A, Oakley-Hannibal E et al. Impact of childhood adversities on specific symptom dimensions in first-episode psychosis. *Psychol Med* 2016;46:317-26.
39. Demjaha A, Morgan K, Morgan C et al. Combining dimensional and categorical representation of psychosis: the way forward for DSM-V and ICD-11? *Psychol Med* 2009;39:1943-55.
40. Garety PA, Kuipers E, Fowler D et al. A cognitive model of the positive symptoms of psychosis. *Psychol Med* 2001;31:189-95.
41. Garety PA, Bebbington P, Fowler D et al. Implications for neurobiological research of cognitive models of psychosis: a theoretical paper. *Psychol Med* 2007;37:1377-91.
42. Borges S, Gayer-Anderson C, Mondelli V. A systematic review of the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in first episode psychosis. *Psychoneuroendocrinology* 2013;38:603-11.
43. Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III – the final common pathway. *Schizophr Bull* 2009;35:549-62.
44. Howes OD, Murray RM. Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *Lancet* 2014;383:1677-87.
45. Morgan C, Charalambides M, Hutchinson G et al. Migration, ethnicity, and psychosis: toward a sociodevelopmental model. *Schizophr Bull* 2010;36:655-64.
46. Sharpley M, Hutchinson G, McKenzie K et al. Understanding the excess of psychosis among the African-Caribbean population in England. Review of current hypotheses. *Br J Psychiatry* 2001;178(Suppl. 40):s60-8.
47. Dykxhoorn J, Kirkbride JB. Psychoses sans Frontières: towards an interdisciplinary understanding of psychosis risk amongst migrants and their descendants. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2019;28:146-52.
48. Eagles JM. The relationship between schizophrenia and immigration. Are there alternatives to psychosocial hypotheses? *Br J Psychiatry* 1991;159:783-9.
49. Di Forti M, Morgan C, Dazzan P et al. High-potency cannabis and the risk of psychosis. *Br J Psychiatry* 2009;195:488-91.
50. Di Forti M, Quattrone D, Freeman TP et al. The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GED): a multicentre case-control study. *Lancet Psychiatry* 2019;6:427-36.
51. Veen N, Selten JP, Hoek HW et al. Use of illicit substances in a psychosis incidence cohort: a comparison among different ethnic groups in the Netherlands. *Acta Psychiatr Scand* 2002;105:440-3.
52. Bhugra D, Leff J, Mallett R et al. The culture and identity schedule a measure of cultural affiliation: acculturation, marginalization and schizophrenia. *Int J Soc Psychiatry* 2010;56:540-56.
53. Jongsma J, Gayer-Anderson C, Tarricone I et al. Social disadvantage, linguistic distance, ethnicity and first episode psychosis: results from the EUGEI case-control study. Submitted for publication.
54. Veling W, Hoek HW, Selten JP et al. Age at migration and future risk of psychotic disorders among immigrants in the Netherlands: a 7-year incidence study. *Am J Psychiatry* 2011;168:1278-85.
55. Harrison G, Holton A, Neilson D et al. Severe mental disorder in Afro-Caribbean patients: some social, demographic and service factors. *Psychol Med* 1989;19:683-96.
56. Kirkbride JB, Fearon P, Morgan C et al. Heterogeneity in incidence rates of schizophrenia and other psychotic syndromes: findings from the 3-center AeSOP study. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:250-8.
57. Kirkbride JB, Hameed Y, Ioannidis K et al. Ethnic minority status, age-at-migration and psychosis risk in rural environments: evidence from the SE-PEA study. *Schizophr Bull* 2017;43:1251-61.
58. Kirkbride JB, Morgan C, Fearon P et al. Neighbourhood-level effects on psychoses: re-examining the role of context. *Psychol Med* 2007;37:1413-25.
59. Boydell J, van Os J, McKenzie K et al. Incidence of schizophrenia in ethnic minorities in London: ecological study into interactions with environment. *BMJ* 2001;323:1336-8.
60. Schofield P, Thygesen M, Das-Munshi J et al. Ethnic density, urbanicity and psychosis risk for migrant groups – A population cohort study. *Schizophr Res* 2017;190:82-7.
61. Faris R, Dunham H. *Mental disorders in urban areas*. Chicago: University of Chicago Press, 1939.
62. Veling W, Susser E, van Os J et al. Ethnic density of neighborhoods and incidence of psychotic disorders among immigrants. *Am J Psychiatry* 2008;165:66-73.
63. Schofield P, Ashworth M, Jones R. Ethnic isolation and psychosis: re-examining the ethnic density effect. *Psychol Med* 2011;41:1263-9.
64. Schofield P, Das-Munshi J, Becares L et al. Minority status and mental distress: a comparison of group density effects. *Psychol Med* 2016;46:3051-9.
65. Becares L, Dewey ME, Das-Munshi J. Ethnic density effects for adult mental health: systematic review and meta-analysis of international studies. *Psychol Med* 2018;48:2054-72.
66. Das-Munshi J, Becares L, Boydell JE et al. Ethnic density as a buffer for psychotic experiences: findings from a national survey (EMPIRIC). *Br J Psychiatry* 2012;201:282-90.
67. Schofield P, Thygesen M, Das-Munshi J et al. Neighbourhood ethnic density and psychosis – Is there a difference according to generation? *Schizophr Res* 2018;195:501-5.
68. Morgan C, Kirkbride J, Leff J et al. Parental separation, loss and psychosis in different ethnic groups: a case-control study. *Psychol Med* 2007;37:495-503.
69. Morgan C, Kirkbride J, Hutchinson G et al. Cumulative social disadvantage, ethnicity and first-episode psychosis: a case-control study. *Psychol Med* 2008;38:1701-15.
70. Karlsen S, Nazroo JY. Relation between racial discrimination, social class, and health among ethnic minority groups. *Am J Public Health* 2002;92:624-31.
71. Cooper C MC, Byrne M, Dazzan P et al. Perceptions of disadvantage, ethnicity and psychosis: results from the AESOP study. *Br J Psychiatry* 2008;192:185-90.
72. Veling W, Selten JP, Susser E et al. Discrimination and the incidence of psychotic disorders among ethnic minorities in The Netherlands. *Int J Epidemiol* 2007;36:761-8.
73. Veling W, Hoek HW, Mackenbach JP. Perceived discrimination and the risk of schizophrenia in ethnic minorities. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2008;43:953-9.

74. Pearce J, Rafiq S, Simpson J et al. Perceived discrimination and psychosis: a systematic review of the literature. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* (in press)
75. Quattrone D, Di Forti M, Gayer-Anderson C et al. Transdiagnostic dimensions of psychopathology at first episode psychosis: findings from the multinational EU-GEI study. *Psychol Med* 2019;49:1378-91.
76. Veling W, Selten JP, Mackenbach JP et al. Symptoms at first contact for psychotic disorder: comparison between native Dutch and ethnic minorities. *Schizophr Res* 2007;95:30-8.
77. Anderson KK, Rodrigues R, MacDougall AG. Ethnic differences in clinical presentation at first hospitalization after psychosis onset. *Early Interv Psychiatry* (in press).
78. Gevonden M, Myin-Germeys I, Wichers M et al. Reactivity to social stress in ethnic minority men. *Psychiatr Res* 2016;246:629-36.
79. Akdeniz C, Tost H, Streit F et al. Neuroimaging evidence for a role of neural social stress processing in ethnic minority-associated environmental risk. *JAMA Psychiatry* 2014;71:672-80.
80. Selten JP, Cantor-Graae E. Social defeat: risk factor for schizophrenia? *Br J Psychiatry* 2005;187:101-2.
81. Selten JP, van der Ven E, Rutten BPF et al. The social defeat hypothesis of schizophrenia: an update. *Schizophr Bull* 2013;39:1180-6.
82. Selten JP, van Os J, Cantor-Graae E. The social defeat hypothesis of schizophrenia: issues of measurement and reverse causality. *World Psychiatry* 2016;15:294-5.
83. Tidey JW, Miczek KA. Social defeat stress selectively alters mesocorticolimbic dopamine release: an in vivo microdialysis study. *Brain Res* 1996;721:140-9.
84. Hollis F, Kabbaj M. Social defeat as an animal model for depression. *ILAR J* 2014;55:221-32.
85. Rawson H, Miner M. *The new international dictionary of quotations*, 2nd ed. New York: Penguin, 1997.
86. Kendler KS. From many to one to many – the search for causes of psychiatric illness. *JAMA Psychiatry* (in press).
87. Vanheusden K, Mulder CL, van der Ende J et al. Associations between ethnicity and self-reported hallucinations in a population sample of young adults in The Netherlands. *Psychol Med* 2008;38:1095-102.
88. Adriaanse M, Veling W, Doreleijers T et al. The link between ethnicity, social disadvantage and mental health problems in a school-based multi-ethnic sample of children in the Netherlands. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2014;23:1103-13.
89. Patino LR, Selten JP, Van Engeland H et al. Migration, family dysfunction and psychotic symptoms in children and adolescents. *Br J Psychiatry* 2005; 186:442-3.
90. Arseneault L, Cannon M, Fisher HL et al. Childhood trauma and children's emerging psychotic symptoms: a genetically sensitive longitudinal cohort study. *Am J Psychiatry* 2011;168:65-72.
91. Morgan C, Gayer-Anderson C, Beards S et al. Threat, hostility, and violence in childhood and psychotic disorder. Submitted for publication.
92. McKenzie K, van Os J, Fahy T et al. Psychosis with good prognosis in Afro-Caribbean people now living in the United Kingdom. *BMJ* 1995;311:1325-8.
93. Chorlton E, McKenzie K, Morgan C et al. Course and outcome of psychosis in black Caribbean populations and other ethnic groups living in the UK: a systematic review. *Int J Soc Psychiatry* 2012;58:400-8.
94. Morgan C, Fearon P, Lappin J et al. Ethnicity and long-term course and outcome of psychotic disorders in a UK sample: the AESOP-10 study. *Br J Psychiatry* 2017;211:88-94.
95. Galtung J. Violence, peace, and peace research. *J Peace Research* 1969;6: 167-91.
96. Morgan C, Mallett R, Hutchinson G et al. Negative pathways to psychiatric care and ethnicity: the bridge between social science and psychiatry. *Soc Sci Med* 2004;58:739-52.
97. Bhui K, Stansfeld S, Hull S et al. Ethnic variations in pathways to and use of specialist mental health services in the UK. Systematic review. *Br J Psychiatry* 2003;182:105-16.
98. Anderson KK, Flora N, Archie S et al. A meta-analysis of ethnic differences in pathways to care at the first episode of psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2014;130:257-68.
99. Schofield P, Kordowicz M, Pennycooke E et al. Ethnic differences in psychosis – Lay epidemiology explanations. *Health Expect* (in press).

DOI:10.1002/wps.20655

Trastorno por estrés postraumático: un análisis de la evidencia más reciente y retos

Richard A. Bryant

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

El trastorno por estrés postraumático (PTSD) es probablemente el trastorno psiquiátrico más común que surge tras la exposición a un suceso traumático. Desde su introducción formal en el DSM-III en 1980, ha aumentado significativamente el conocimiento en torno a sus causas, mecanismos que lo mantienen y tratamientos. Pese a esta mejor comprensión, no obstante, la definición actual del trastorno sigue siendo controvertible. El DSM-5 y la ICD-11 definen el trastorno de manera diferente, lo que refleja desacuerdos en el campo con respecto a si el concepto de PTSD debiera abarcar una amplia gama de manifestaciones psicológicas que se originan después del trauma o se debería centrar más específicamente en fenómenos de recuerdo del trauma. Esta controversia sobre el esclarecimiento del fenotipo de PTSD ha limitado la capacidad de identificar biomarcadores y mecanismos específicos de estrés traumático. Este análisis proporciona una descripción actualizada de las definiciones actuales de PTSD, su prevalencia y factores de riesgo documentados, los principales modelos para explicar el trastorno y tratamientos respaldados por evidencia. Una conclusión importante es que, si bien la terapia cognitiva conductual centrada en el trauma es el tratamiento mejor validado para el PTSD, se ha estancado en las décadas recientes, y solo dos tercios de los pacientes con PTSD responden en forma adecuada a esta intervención. Además, la mayoría de las personas con PTSD no tienen acceso a un tratamiento basado en evidencia, y esta situación es mucho peor en países con medianos y bajos ingresos. Identificar procesos que pueden superar estas barreras importantes para mejorar el tratamiento de las personas con PTSD sigue siendo un reto extraordinario.

Palabras clave: Trastorno por estrés postraumático, trauma, DSM-5, ICD-11, terapia cognitiva conductual, definición, tratamiento basado en evidencia, acceso a tratamiento

(Bryant RA. Post-traumatic stress disorder: a state-of-the-art review of evidence and challenges. World Psychiatry 2019;18:259–269)

Aunque el estrés traumático se ha conocido por más de 100 años con diferentes términos, como “neurosis de guerra”, “fatiga de batalla”, o “corazón de soldado”¹, no fue sino hasta la década de 1980, que en nosología psiquiátrica se reconocieron reacciones persistentes al estrés. En vista de los problemas de salud mental evidentes en muchas tropas que regresaban del despliegue en Vietnam, el DSM-III introdujo el diagnóstico de trastorno por estrés postraumático (PTSD).

Desde ese tiempo, nuestro conocimiento sobre el PTSD ha crecido en grado significativo. Sin embargo, pese a esto, el campo del estrés traumático a menudo ha estado plagado de controversias sobre la propia definición de PTSD, su etiología y medios óptimos de tratamiento. Esta situación no se ha modificado hoy en día, pues nuestra conceptualización de las respuestas psicológicas al trauma sigue siendo objeto de debate.

En este contexto, en este análisis se bosqueja nuestra comprensión actual del PTSD, lo que incluye definiciones diagnósticas, prevalencia y factores de riesgo, modelos conceptuales, estrategias de tratamiento y algunos de los principales de los retos que en la actualidad se afrontan en este campo.

DEFINICIONES DIAGNÓSTICAS

Hay en la actualidad dos principales definiciones diagnósticas de PTSD.

El DSM-5 establece como requisito que una persona experimente o atestigüe un suceso traumático importante (exposición a muerte real o inminente, lesión grave o violencia sexual) (criterio A). Si una persona ha experimentado o atestiguado tal suceso, existen cuatro grupos de síntomas que ha de manifestar. En primer lugar, es necesario tener por lo menos uno de los siguientes síntomas de reviviscencia: recuerdos molestos intrusivos, sueños angustiantes recurrentes, reacciones disociativas (por ejemplo, flashbacks), angustia psicológica intensa prolongada ante la exposición

a recuerdos del trauma, reacciones fisiológicas marcadas a señales internas o externas que simbolizan o que se parecen a un aspecto del suceso traumático (criterio B). En segundo lugar, es necesario tener una evitación activa de recordatorios internos (por ejemplo, pensamientos, memorias) o externos (por ejemplo, situaciones, conversaciones) del trauma (criterio C). En tercer lugar, se necesitan por lo menos dos síntomas de “alteraciones en cogniciones y estado de ánimo”, lo que incluye incapacidad para recordar un aspecto importante del suceso traumático, pensamientos negativos persistentes y exagerados sobre uno mismo o el mundo, cogniciones distorsionadas persistentes sobre la causa o consecuencias del evento, emociones negativas generalizadas, interés notablemente reducido, sentirse apartado o distanciado de otros, incapacidad persistente para sentir emociones positivas (criterio D). Por último, es necesario presentar por lo menos dos de los siguientes síntomas de excitabilidad: conducta irritable y accesos de ira, conducta imprudente o autodestructiva, hipervigilancia, respuesta de sobresalto exagerada, problemas con concentración, alteración del sueño (criterio E). Es necesario que las personas manifiesten estos síntomas durante más de 1 mes después de la exposición al trauma, a fin de minimizar la patologización de las reacciones normales al estrés.

Cabe hacer notar que la definición del DSM-5 ha ampliado el alcance del PTSD desde su enfoque característico en las respuestas de temor para incluir también otras reacciones emocionales al trauma. De hecho, muchos pacientes con PTSD, sobre todo de grupos militares y primeros rescatistas, presentan respuestas emocionales exentas de temor².

Muchas regiones del mundo operan basándose en la Clasificación Internacional de las Enfermedades (ICD) de la Organización Mundial de la Salud como guía para diagnósticos psiquiátricos, más que en el DSM-5. La ICD suele adoptar un enfoque más simple para los diagnósticos psiquiátricos que el DSM, debido a la necesidad de imponer menos carga a diagnosticadores en contextos con recursos deficientes, quienes a menudo no pueden dedicar evaluaciones prolongadas a cada paciente.

Las guías diagnósticas de la ICD-11 recientemente aprobadas para el PTSD adoptan estratégicamente un enfoque estrecho en los síntomas de circuitos del temor, lo que comprende reviviscencia del suceso traumático, evitación de recordatorios y una percepción de una amenaza actual (reflejada en diversas formas de excitabilidad)³. Central a esta definición es la proposición de que un componente central del PTSD es volver a experimentar los recuerdos del suceso traumático en el presente.

Además del PTSD, el DSM-5 también incluye el diagnóstico de trastorno por estrés agudo, que describe reacciones al estrés que ocurren en el primer mes después de la exposición al trauma. Este diagnóstico inicialmente fue introducido en el DSM-IV como un medio para describir a personas gravemente angustiadas a las que no se podía diagnosticar PTSD en el mes inicial, y también como una manera de identificar a personas que tenían alto riesgo de PTSD subsiguiente. Estudios longitudinales subsiguientes indicaron que este diagnóstico es solo un predictor moderado de PTSD: por lo menos la mitad de las personas que desarrollan PTSD no cumplen inicialmente los criterios para el trastorno por estrés agudo⁴.

Las concepciones iniciales del trastorno por estrés agudo daban mucha importancia a las respuestas disociativas que ocurrían inmediatamente después de la exposición al trauma (tales como despersonalización, desrealización, menos percepción del entorno)⁵, lo que dio lugar al requisito del DSM-IV de que se presentaran síntomas disociativos para cumplir los criterios diagnósticos del trastorno. En contraste con esta postura, hallazgos convergentes indicaron que, pese a la relación entre disociación peritraumática y PTSD subsiguiente⁶ muchas personas que presentan PTSD no muestran respuestas disociativas en la fase aguda después del trauma⁴. Como resultado, en el DSM-5, el diagnóstico de trastorno por estrés agudo no requiere que se presenten grupos de síntomas específicos, pero, en reconocimiento de que las personas pueden experimentar estrés agudo de diversas maneras, exige por lo menos 9 de 14 posibles reacciones agudas al estrés que ocurran en el mes inicial después del trauma⁷. Es importante señalar que este diagnóstico no pretende predecir PTSD subsiguiente, sino más bien describir a personas con angustia acentuada en el mes inicial que pueden beneficiarse de los servicios de salud mental⁷.

Un motivo principal para la inclusión de la categoría de trastorno por estrés agudo en el sistema diagnóstico fue que, en el contexto de Estados Unidos, es más fácil que muchas personas reciban atención a la salud mental bajo las reglas del seguro de salud local si tienen un diagnóstico. Se aducía que el requisito de que el PTSD solo se puede diagnosticar si persisten los síntomas durante más de 1 mes después del trauma puede dar lugar a que muchos individuos angustiados no reciban la atención psiquiátrica.

Otro constructo diagnóstico que vale la pena hacer notar es el PTSD complejo, que se ha introducido en la ICD-11. Para establecer este diagnóstico, es necesario que se presenten los síntomas centrales del PTSD, y además la experimentación de alteraciones en la autoidentidad (por ejemplo, concepto negativo de sí mismo), desregulación emocional (por ejemplo, reactividad emocional, descargas de violencia) y dificultades persistentes en las relaciones³. Aunque muy a menudo se observa como resultado de abuso previo prolongado en la infancia, este trastorno también ocurre en sobrevivientes de otros traumas graves, como tortura⁸.

El PTSD complejo ha sido centro de atención de muchos estudios en años recientes. Un número significativo de estudios analíticos de factores tiende a converger en la estructura de factor

propuesta del trastorno, con evidencia de dos factores dominantes de síntomas de PTSD y alteraciones en la autoorganización⁹⁻². Además, análisis de clase latente han documentado constantemente que existe una clase de individuos con síntomas altos de PTSD y grandes alteraciones en la autoorganización, y otra clase con síntomas considerables de PTSD y escasas alteraciones en la autoorganización¹⁸⁻¹⁶. Es importante que también hay evidencia de que el PTSD complejo identifica una clase distinta del trastorno límite de la personalidad¹⁴. En congruencia con la propuesta de que el PTSD complejo surge después de trauma prolongado en la infancia, hay tasas más elevadas de abuso en la infancia de personas con PTSD complejo que en aquellas con PTSD^{13,14,17}.

PREVALENCIA

Aunque muchas personas están expuestas a sucesos traumáticos en algún momento de sus vidas, la mayoría de ellas vuelve a experimentar un disfrute de niveles de funcionamiento psicológico previos al trauma¹⁸. En estudios epidemiológicos se ha comunicado tasas de prevalencia de PTSD en el curso de la vida de 13,0%–20,4% en mujeres y 6,2–8,2% en hombres^{19,20}. Las Encuestas Mundiales de Salud Mental han observado tasas de prevalencia a 12 meses más altas en países con altos ingresos (Irlanda del Norte: 3,8%; Estados Unidos: 2,5%; Nueva Zelanda: 2,1%) que en países con bajos y medianos ingresos (Colombia: 0,3%; México: 0,3%)²¹.

Se dispone de evidencia de que algunas manifestaciones del suceso traumático tienen más probabilidades de desencadenar PTSD. Por ejemplo, existen tasas notablemente más bajas de PTSD después de desastres naturales (típicamente 5%-10%) en relación con la agresión sexual (>40%)^{20,22}. En general, la violencia interpersonal suele conducir a tasas más elevadas de PTSD^{23,24}. De hecho, las Encuestas Mundiales sobre Salud Mental mostraron que la violencia física o sexual organizada aumentaba el riesgo de PTSD²⁵. Ajustada con respecto a factores metodológicos, la tortura reportada es el factor más potente asociado a PTSD, siguiéndole la exposición acumulada a sucesos potencialmente traumáticos²⁶.

En estudios que se han centrado en países individuales (lo que es metodológicamente más lógico, pues permite una mayor congruencia de posibles influencias de confusión contextual), hay evidencia de que la prevalencia de PTSD es más elevada en determinados grupos étnicos, como hispanoamericanos y estadounidenses de origen africano en los Estados Unidos^{27,28}. El hallazgo de que hispanoamericanos tienen más riesgo de PTSD se ha confirmado en muestras militares²⁹. Desde luego, estas diferencias se pueden atribuir a acceso diferencial a recursos de salud, discriminación étnica o factores socioeconómicos, de manera que su interpretación sigue siendo dudosa.

Estudios epidemiológicos indican que la mayoría de las personas con PTSD tiene trastornos concomitantes, sobre todo depresión, trastornos por ansiedad y trastorno por uso de sustancias^{20,30,31}. Estas tasas elevadas de comorbilidad pueden explicarse por trastornos psiquiátricos que predisponen a las personas a experimentar sucesos traumáticos³¹, o por eventos traumáticos o el PTSD mismo que desencadena la presentación de otros trastornos psiquiátricos. De hecho, la depresión puede ser resultado de una indefensión aprendida prolongada, y el trastorno por uso de sustancias puede deberse a automedicación³². Mayor exposición a sucesos traumáticos probablemente dé lugar a mayor comorbilidad²¹.

EVOLUCIÓN DEL TRASTORNO

Durante muchos años se consideró que el PTSD seguía una evolución lineal después de la exposición al trauma, con una tendencia de los síntomas a prevalecer más en días y semanas después de la exposición y a remitir en los siguientes meses en la mayoría de las personas. Este punto de vista era respaldado por gran cantidad de evidencia que indicaba que las tasas de PTSD disminuían hacia los 6 meses después del trauma con respecto a las tasas en las semanas subsiguientes al evento^{33,34}. La excepción a esta tendencia era el PTSD de inicio tardío, el cual el DSM ha definido tradicionalmente como el inicio de PTSD que ocurre al menos 6 meses después del evento traumático.

La comprensión de que el PTSD sigue una evolución lineal se ha cuestionado en años recientes por la evidencia de que la gravedad del trastorno fluctúa con el tiempo, que se puede agravar o remitir, y que este patrón puede mantenerse recurriendo, con el resultado de que la condición de PTSD de una persona no es estática³⁵. En estudios se ha utilizado modelación de mezcla de crecimiento latente para mapear las trayectorias de la evolución del PTSD, lo que demuestra de manera fiable una clase resistente que suele mostrar escasos síntomas de PTSD, una clase con recuperación que tiene trastorno inicial seguido de remisión gradual, una clase de reacción tardía con bajos niveles iniciales de síntomas pero un aumento de los síntomas en el curso del tiempo, y una clase con trastorno crónico que se caracteriza por niveles constantemente elevados de PTSD³⁶⁻³⁹.

Utilizando análisis de redes, el cual considera la intensidad de las relaciones entre los síntomas, también existe evidencia de que el síndrome de PTSD se desarrolla en el curso del tiempo. En la fase aguda después del trauma, los síntomas de PTSD parecen estar interconectados de manera más flexible, si bien se relacionan más estrechamente con los factores documentados (por ejemplo, reviviscencia, evitación activa) a medida que pasa el tiempo⁴⁰.

Estos hallazgos convergentes resaltan las dificultades de predecir el PTSD subsiguiente con base en reacciones agudas. Aunque hay evidencia de una asociación entre síntomas elevados en la fase aguda y el desarrollo de PTSD subsiguiente⁴¹⁻⁴⁵, no tenemos umbrales adecuados para identificar de manera fiable quién presentará PTSD. Una manera de mejorar la detección temprana proviene de un consorcio que recientemente combinó 2.473 sobrevivientes de trauma de diez estudios longitudinales utilizando una estrategia de estimación de probabilidades⁴⁶. Este estudio reveló que, en un paciente con una mayor gravedad de síntomas tempranos, la confluencia de género femenino, formación educativa inferior al segundo nivel y exposición a trauma interpersonal previo se asoció a una disminución del 34% en la probabilidad de presentar PTSD.

FACTORES DE RIESGO

¿Qué es lo que predispone a solo una pequeña proporción de los sobrevivientes de trauma a desarrollar PTSD? Muchos de los factores de riesgo son de hecho los mismos que se observan en varios trastornos psiquiátricos, a saber: género femenino, antecedentes sociodemográficos bajos, trastorno mental previo, antecedente familiar de trastornos mentales e infancia traumática⁴⁷. Por lo que respecta a factores de vulnerabilidad más específicos para PTSD, el trastorno es más factible de ocurrir después del trauma prolongado o eventos traumáticos interpersonales⁴⁷.

La respuesta subjetiva al trauma también es predictiva, de manera tal que reacciones disociativas agudas^{48,49} y evaluaciones

catastróficas⁵⁰⁻⁵² sobre el desenlace del evento se asocian fuertemente a la gravedad subsiguiente del PTSD. El entorno postraumático también es importante y el apoyo social escaso así como factores estresantes persistentes contribuyen al riesgo de que se presente PTSD⁴⁷.

MODELOS DE PTSD

Modelos neurobiológicos

Casi todas las teorías sobre el PTSD plantean procesos que implican condicionamiento del temor. Este modelo establece que en el momento del trauma el repunte de hormonas del estrés liberadas a consecuencia del temor experimentado por el individuo da lugar a un aprendizaje asociativo intenso entre las señales presentes al momento del trauma y las respuestas de temor. Las señales asociadas presuponen la propiedad de predecir la amenaza futura, dando por resultado la reviviscencia de temor cuando el individuo es expuesto a recordatorios internos y externos del trauma⁵³. Este modelo también plantea que las reacciones iniciales al estrés por lo general implican aprendizaje de extinción, en el cual una persona está expuesta repetidamente a recuerdos del trauma, pero en estas ocasiones no hay una consecuencia adversa; por consiguiente hay un nuevo aprendizaje que previamente condicionó señales que ahora indican seguridad⁵⁴.

Hay evidencia de cambios neurales en personas con PTSD que son congruentes con los circuitos implicados en el condicionamiento del temor: la amígdala, la corteza prefrontal y el hipocampo. Muchos estudios indican que el PTSD se asocia a un tamaño más pequeño del hipocampo, y metanálisis informan que este hallazgo se observa en ambos lados⁵⁵. Un estudio reciente de un consorcio que incluyó a 1.868 participantes (794 con PTSD) demostró un tamaño promedio más pequeño del hipocampo en pacientes con el trastorno⁵⁶. Aún no se ha determinado en forma definitiva el grado en el cual un hipocampo más pequeño es una consecuencia del PTSD o un factor de riesgo. En un estudio en que se compararon gemelos monocigóticos que habían prestado su servicio militar o no en Vietnam⁵⁷ se encontró que veteranos con PTSD tenían hipocampos más pequeños que veteranos de Vietnam sin PTSD, pero los gemelos de aquellos con PTSD que no habían prestado su servicio militar en Vietnam tenían hipocampos que eran igual de pequeños. También se dispone de mucha evidencia de una reducción del volumen de regiones prefrontales en el PTSD⁵⁸, lo cual es congruente con propuestas de que pacientes con PTSD tienen problemas con aprendizaje de extinción.

En otros estudios se han utilizado tareas de provocación de temor para activar la red de amenaza en pacientes con PTSD. El hallazgo que más se ha reproducido es la evidencia de hipoactivación de las regiones de la corteza prefrontal medial, lo cual es congruente con la noción de una alteración de los procesos reguladores que promueven la extinción⁵⁹. También hay evidencia de disfunciones en detección de amenazas, funcionamiento ejecutivo, regulación de la emoción y procesamiento contextual^{60,61}.

La pérdida de la regulación noradrenérgica está bien documentada en el PTSD, y se ha postulado que es clave para el desarrollo de la reviviscencia intrusiva de memorias traumantes⁶²⁻⁶⁵. Esta noción está respaldada por evidencia de que la prazosina (un inhibidor de receptor noradrenérgico) es eficaz para reducir las pesadillas y los síntomas de reviviscencia por PTSD^{66,67}. Otro respaldo proviene de evidencia de que la administración de propranolol (un antago-

nista beta adrenérgico) en las horas subsiguientes a la exposición al trauma limita la reactividad subsiguiente a recuerdos⁶⁸, aunque no previene el PTSD general^{69,70}.

El campo del PTSD también se ha centrado en el sistema de glucocorticoide. Aunque el incremento en los niveles de cortisol suelen asociarse a estrés crónico, el PTSD suele vincularse a niveles de cortisol más bajos⁷¹. Además, los niveles de cortisol más bajos poco después del trauma predicen la gravedad subsiguiente del PTSD⁷². Este hallazgo paradójico se ha interpretado como un fenómeno en que la unión de cortisol a receptores de glucocorticoide en un circuito de retroalimentación negativo promueve la homeostasis de la respuesta al estrés⁷³. Esta propuesta plantea que los menores niveles de cortisol en el PTSD pueden dar lugar a un aumento de la actividad persistente del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HPA), lo que da lugar a una respuesta de catecolaminas acentuada y sobreconsolidación subsiguiente de los recuerdos del trauma. Esta idea ha recibido cierto apoyo de estudios que informan que en modelos animales la administración de hidrocortisona poco después de la exposición al estrés da lugar a una disminución en las reacciones subsiguientes similares al PTSD⁷⁴. Existe evidencia experimental de que este procedimiento también limita los síntomas subsiguientes de PTSD después del trauma en seres humanos⁷⁵.

Un patrón constante en la investigación del PTSD es que las mujeres tienen el doble de probabilidades de desarrollar PTSD que los hombres⁷⁶. Las mujeres tienen más respuesta noradrenérgica a estímulos aversivos^{77,78}, muestran mayor magnitud de sobresalto potenciado por contexto⁷⁹ y muestran más reactividad de la amígdala después de estímulos amenazantes⁸⁰. La fase menstrual (que refleja niveles de ciclos de progesterona y estradiol) repercute en los fenómenos de PTSD, lo que indica que las hormonas sexuales desempeñan un papel importante en este sentido. Mujeres con PTSD (en comparación con las que no lo presentan) muestran alteración en el aprendizaje de extinción en la fase lútea media (cuando los niveles de progesterona y estradiol están elevados)⁸¹. De hecho, las mujeres tienen más probabilidades de experimentar reviviscencias si son expuestas a sucesos traumáticos durante la fase lútea media⁸². Un motivo por el que la progesterona puede facilitar las memorias emocionales es que se une a receptores de glucocorticoide, afectando de esta manera la liberación de glucocorticoides endógenos⁸³.

Uno de los factores que respalda los modelos de condicionamiento del temor es el hallazgo robusto de una reactividad psicofisiológica acentuada a recuerdos del trauma en personas con PTSD. Los paradigmas de imaginaciones basados en guion dirigen a participantes a escuchar descripciones pregrabadas de su trauma, durante las cuales se efectúan mediciones de frecuencia cardiaca, conductancia de la piel o electromiografía facial; esto suele dar lugar a una mayor actividad en participantes con PTSD que en participantes sin PTSD⁸⁴. En congruencia con los modelos de condicionamiento del temor también está la evidencia de un incremento de la frecuencia cardiaca en reposo en los días subsiguientes al trauma en personas que después presentan PTSD⁸⁵, sobre todo en respuesta a recuerdos del trauma⁸⁶. Así mismo, personas con PTSD muestran alteraciones en el aprendizaje de extinción⁸⁷ y una deficiente capacidad para el aprendizaje de extinción es un factor de riesgo para el PTSD⁸⁸⁻⁹⁰.

Factores genéticos

El hecho bien documentado de que la gran mayoría de las personas expuestas a trauma no presentan PTSD⁴⁰ resalta que hay

diferencias individuales clave en la propensión a manifestar este trastorno. Gran parte de la evidencia indica que factores genéticos desempeñan un papel importante, contribuyendo con 30%-72% a la vulnerabilidad para presentar PTSD^{91,92}.

En muchos estudios se ha intentado vincular el PTSD con posibles factores genéticos, y no es sorprendente que genes asociados con PTSD también estén vinculados con otros trastornos psiquiátricos comunes, como depresión mayor, trastorno por ansiedad generalizada, trastorno por pánico y uso de sustancias⁹³. Por ejemplo, en numerosos estudios se ha señalado el polimorfismo funcional en la región promotora del gen transportador de serotonina (SLC6A4) en muchos trastornos. El alelo corto (5-HTTLPRS), que reduce la expresión y captación de serotonina en casi un 50%⁹⁴, se ha vinculado con alteración del aprendizaje de extinción en ratones lo mismo que en humanos⁹⁵. Estudios de asociación del gen X con el ambiente también muestran que una variante funcional en FKBP5, un gen que codifica un co-acompañante del receptor de glucocorticoide, aumenta el riesgo de PTSD después de trauma⁹⁶.

Más de 50 variantes de genes se han vinculado con PTSD, implicado en la función del eje HPA; en los sistemas noradrenérgico, dopaminérgico y serotoninérgico; y neurotrofinas⁹⁷. Sin embargo, este campo se caracteriza por una reproducción deficiente de los hallazgos y por consiguiente hay un acuerdo convergente de que la vía más promisoría para comprender la base genética del PTSD es mediante estrategias poligénicas. El estudio de todo el genoma más grande que se ha realizado hasta la fecha fue efectuado por el Consorcio de Genómica Psiquiátrica-Grupo de Trastorno por Estrés Postraumático, que recientemente informó un análisis de 20.730 personas: no se encontró ningún polimorfismo de un solo nucleótido que se asociara a PTSD, pero el estudio mostró un perfil de riesgo poligénico que se imbricaba con el riesgo para la esquizofrenia⁹⁸.

La vulnerabilidad genética al PTSD al parecer es moderada por factores contextuales. El estrés en una etapa temprana de la vida es muy relevante, y hay evidencia de que el trauma en la infancia modifica el riesgo genético para PTSD⁹⁶. Estudios epigenéticos en PTSD típicamente se han enfocado en la metilación del DNA, con un interés primario en indicadores periféricos de genes putativos⁹⁹, y regulación epigenética del eje HPA en particular¹⁰⁰. Se ha documentado en el PTSD metilación distintiva en varios genes, tales como NR3C1, CRHR1 y FKBP5⁹⁷. Sin embargo, la evidencia se ha basado hasta el momento en evaluaciones de sangre periférica, que pueden no reflejar mecanismos centrales que ocurren en circuitos neurales.

Modelos cognitivo conductuales

Aunque la mayor parte de los modelos cognitivos conductuales reconocen el rol que desempeña el condicionamiento del temor en la etiología del PTSD, también resaltan mucho la importancia de la organización de la memoria¹⁰¹. Modelos cognitivos proponen que las memorias del trauma son codificadas de una manera distintiva, como resultado de la excitabilidad acentuada al momento del trauma. Tienden a ser codificadas en modalidades predominantemente sensoriales, con una secuenciación fragmentada y desorganizada, reduciendo con ello la probabilidad de que la memoria se integre adecuadamente en la base de memoria autobiográfica de la persona¹⁰². Se dispone de alguna evidencia de que la interferencia en el sistema de memoria visual durante la fase de consolidación

después de la exposición al trauma puede limitar los síntomas subsiguientes de PTSD¹⁰³.

Se ha resaltado mucho también el grado en el cual las personas evalúan el evento traumático, sus respuestas al mismo y su probabilidad futura de daño. Se postula que las apreciaciones excesivamente negativas tienden a exagerar el sentido de amenaza del individuo y con ello mantienen el PTSD¹⁰⁴⁻¹⁰⁵. Como se señaló antes, se dispone de abundante evidencia sobre el rol predictivo de apreciaciones catastróficas en la presentación y el mantenimiento de PTSD, así como su disminución después del tratamiento exitoso¹⁰⁶. Estas evaluaciones tienden a originar evidencia fuerte de amenazas potenciales, lo que altera el procesamiento emocional de memorias de trauma y aprendizaje de extinción¹⁰⁷.

Implícito en casi todos los modelos cognitivos (ideológicos) de PTSD es el sesgo de atención hacia la amenaza, según se refleja en la inclusión de hipervigilancia en las descripciones de PTSD en DSM-5/ICD-11. Utilizando una gama de paradigmas experimentales, se ha visto que el PTSD se caracteriza por un fuerte sesgo hacia estímulos potencialmente amenazantes¹⁰⁸⁻¹¹⁰. En forma relacionada, pacientes con PTSD, tienen problemas para desconectarse de la amenaza, en la inhibición de la respuesta y en la orientación⁶². Las intrusiones resultantes y la excitabilidad pueden contribuir a las deficiencias bien documentadas en funciones neuropsicológicas como concentración, atención sostenida, control ejecutivo y memoria de trabajo¹¹¹.

PREVENCIÓN

Las organizaciones de defensa han tratado a veces de preparar su personal para despliegue a combate abordando mecanismos clave que aumentan el riesgo de PTSD.

Un ejemplo proviene de una iniciativa israelí que aprovecha la evidencia en torno a los sesgos de la atención en el PTSD. El trastorno se caracteriza por un sesgo hacia la amenaza^{109,112} y un sesgo hacia evitación de la amenaza^{113,114}, lo que da lugar a una mayor variabilidad en la atención¹¹⁵. Un programa de prevención computarizada evaluado en soldados israelíes consistió en aleccionarlos para controlar sus sesgos de atención mediante el empleo de una tarea de dot-probe modificada antes del despliegue. El estudio reveló que soldados que recibían el programa tenían menos síntomas de PTSD subsiguientes que aquellos con la condición de control, y este resultado fue mediado por una reducción en la variabilidad de la atención¹¹⁶. Este programa al parecer es una estrategia preventiva promisoría, por lo menos en personal militar, y se ha visto que reduce síntomas de PTSD en veteranos de combate que buscan tratamiento¹¹⁷.

TRATAMIENTOS PSICOLÓGICOS

El tratamiento de elección para el PTSD es la terapia cognitiva conductual centrada en trauma (TF-CBT), según lo señalan casi todas las guías de tratamiento^{118,119}.

Hay múltiples variantes de TF-CBT, lo que incluye exposición prolongada, desensibilización y reprocesamiento del movimiento ocular, terapia cognitiva, terapia de procesamiento cognitivo y terapia de reprogramación imaginativa. Aunque estos tratamientos se presentan como distintivos, básicamente todos comprenden procesamiento emocional de memoria traumática e integración de nueva información correctiva. Se ha demostrado que esta forma de

tratamiento es eficaz en muchas poblaciones, entre ellas, víctimas de lesión traumática y agresión, agresión sexual, combate, ataques terroristas, desplazamiento y abuso sexual en la infancia¹²⁰⁻¹²⁵.

El componente central de este tratamiento suele implicar exposición, es decir el paciente es dirigido para interactuar con la memoria del trauma durante un periodo prolongado. Esta estrategia se suele conceptualizar como una forma de aprendizaje de extinción, por cuanto la persona aprende que el recuerdo del trauma ya no es una señal de amenaza. Aunque esta exposición típicamente se implementaba durante 40-60 minutos, estudios subsiguientes han demostrado que puede ser eficaz con sesiones repetidas que duran 20 o incluso 10 minutos¹²⁶⁻¹²⁷.

La introducción del diagnóstico de trastorno por estrés agudo desencadenó una serie de estudios de intervención tempranos dirigidos a personas que se consideraban con alto riesgo de desarrollar PTSD. Estos programas evaluaban versiones resumidas de TF-CBT (por lo general 5-6 sesiones) y por lo general mostraron que eran más eficaces que las condiciones de control¹²⁸⁻¹³². Estudios metanalíticos han respaldado la utilidad de intervención dirigida temprana para limitar el PTSD subsiguiente^{133,134}. Sin embargo, un estudio amplio mostró que, aunque la implementación de TF-CBT facilitaba el restablecimiento, todos los pacientes por lo general se adaptaban a la larga independientemente del tipo de intervención¹³⁵.

Aunque se ha demostrado que TF-CBT es eficaz en el PTSD, es importante señalar que solo dos tercios de pacientes responden en forma adecuada a esta intervención¹³⁶. Esto ha dado lugar a tentativas para aumentar el tratamiento, principalmente basadas en estrategias farmacológicas o psicológicas que aumentan el aprendizaje de extinción, aprovechando investigación neurocientífica en animales^{137,138}. Estos enfoques han abordado los mecanismos de extinción combinando terapia de exposición con técnicas basadas en dispositivos, farmacológicas o conductuales que promueven procesos neurales que intensifican el aprendizaje asociativo.

Las técnicas basadas en dispositivos comprenden estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS) enfocada en la corteza prefrontal ventromedial y dorsolateral, áreas que son relevantes para el aprendizaje de extinción. Varios estudios indican que la rTMS es superior al procedimiento simulado para aumentar la terapia a exposición^{139,140}.

En una de las tentativas farmacológicas previas se utilizó D-cicloserina, un antibiótico que actúa como un agonista de receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) y promueve el aprendizaje de extinción en animales. En una serie de estudios se evaluó este fármaco para aumentar la terapia de exposición para PTSD. Un estudio mostró evidencia de una tasa de reducción de síntomas más rápida¹⁴¹, mientras que en otros se comunicó un efecto perjudicial¹⁴², y en tres estudios no se observó ningún efecto¹⁴³⁻¹⁴⁵. La conclusión fue que este tratamiento complementario no es útil¹⁴⁶.

El otro fármaco complementario que ha recibido considerable atención reciente es metilenedioxi-metanfetamina (MDMA). Este fármaco intensifica la actividad en la corteza prefrontal ventromedial, que es clave para la extinción. Además, aumenta la liberación de cortisol, que puede favorecer la interacción emocional y mejorar la extinción¹⁴⁷. Varios estudios a pequeña escala indican que la psicoterapia asistida con MDMA tiene un efecto superior^{148,149}, y se están realizando ahora estudios multicéntricos a gran escala¹⁵⁰.

En otros intentos por mejorar el tratamiento del PTSD se ha combinado exposición con episodios agudos de ejercicio, pues este puede fomentar la retención de la extinción (posiblemente a través de una mayor liberación de factor neurotrófico del cerebro)¹⁵¹. En un estudio a pequeña escala se demostró que los episodios agudos

de ejercicio después de la exposición pueden reforzar el efecto de la terapia¹⁵².

Aunque algunos intentos por aumentar la psicoterapia para PTSD parecen ser promisorios, no hemos llegado al punto de recomendar algunos de ellos. Se necesitan estudios más grandes, estrategias de intensificación más dirigidas y reproducción de los hallazgos antes que podamos integrar estas estrategias en la práctica clínica.

INTERVENCIONES FARMACOLÓGICAS

Se dispone de evidencia mucho menos convincente para el tratamiento farmacológico del PTSD. De hecho, las estrategias psicoterapéuticas generan magnitudes de efecto más robustas que los agentes farmacológicos, y el potencial de efectos adversos y recaídas tras suspender los medicamentos respalda la idea, aprobada por las guías de tratamiento, de que la psicoterapia ha de ser la primera opción de tratamiento.

En la actualidad, dos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), sertralina y paroxetina, son los únicos medicamentos aprobados por la US Food and Drug Administration para el tratamiento del PTSD, aunque su magnitud de efecto en este trastorno es pequeña (0,23; IC 95%: 0,12-0,33)¹⁵³. También hay alguna evidencia de eficacia del inhibidor selectivo de recaptación de noradrenalina (SNRI) venlafaxina. Un motivo frecuente de porqué se prescriben estos medicamentos es que son eficaces para tratar el trastorno depresivo mayor, que se presenta con gran frecuencia en forma simultánea al PTSD.

Se han utilizado otros agentes farmacológicos para síntomas de PTSD específicos: según se señaló antes, múltiples estudios han revelado que prazosina (un antagonista alfa 1-adrenérgico) es eficaz para reducir las pesadillas y la hiperexcitabilidad¹⁵⁴. Las benzodiazepinas a menudo se han descrito en el contexto del PTSD, pero por lo general están contraindicadas, dada la eficacia limitada y el riesgo de abuso.

En los últimos 20 años, se ha intentado limitar la manifestación de PTSD mediante la administración temprana de agentes que se dirigen a procesos neurobiológicos clave que ocurren en los días iniciales después de la exposición al trauma.

La proposición de que el PTSD en gran parte se debe a un repunte de liberación noradrenérgica en el periodo postraumático agudo ha dado lugar a tentativas para reducir la actividad noradrenérgica. Estos intentos se han centrado en administrar propanolol (un antagonista beta adrenérgico) en las horas o días subsiguientes a la exposición al trauma, debido a evidencia preclínica de que este fármaco bloquea la reconsolidación de la memoria del temor¹⁵⁵. Como se señaló antes, el estudio inicial de propanolol demostró que daba lugar a una disminución en la reactividad subsiguiente a recuerdos del trauma, aun cuando no redujo la gravedad del PTSD⁶⁸. Estudios subsiguientes fueron negativos y en un metanálisis se concluyó que no había evidencia de utilidad de propanolol para limitar la presentación del PTSD¹⁵⁶.

También vale la pena hacer notar que hay evidencia indirecta de un rol potencialmente protector de la morfina en la fase aguda después del trauma. El locus coeruleus, que produce noradrenalina, es inhibido por la morfina, e investigaciones en animales indican que inyecciones de morfina en la amígdala alteran la memoria para el condicionamiento al temor en ratas¹⁵⁷. Se ha señalado que la administración de morfina en los primeros días después de la exposición al trauma puede asociarse a una reducción del PTSD en

el seguimiento^{158,159}, pero no se dispone de estudios aleatorizados controlados.

La evidencia de que los bajos niveles de cortisol después de traumatismo son predictivos de PTSD subsiguiente^{72,160} ha dado lugar a tentativas de limitar la gravedad del PTSD subsiguiente al incrementar niveles de cortisol en el periodo inmediatamente consecutivo a la exposición al trauma. Como se señaló antes, estudios en animales informaron que la administración de hidrocortisona a ratas después de la exposición a un factor estresante da lugar a una conducta menos temerosa que el placebo⁷⁴. Así mismo, una administración de cortisol a seres humanos inmediatamente después de la exposición a un suceso estresante origina menos memorias del evento^{161,162}. De hecho, un estudio preliminar demostró que la administración de cortisol en las primeras horas después de la exposición al trauma es más eficaz que el placebo para limitar el PTSD subsiguiente⁷⁵.

RETOS IMPORTANTES PARA EL CAMPO DEL PTSD

El dilema diagnóstico

Uno de los principales desafíos en el campo de PTSD es el hecho de que tenemos dos definiciones oficiales del trastorno que son un poco diferentes. Como se señaló antes, mientras que la definición del DSM-5 comprende una amplia gama de presentaciones relacionadas con trauma, la ICD-11 adopta un enfoque mucho más estrecho centrado en los circuitos de temor.

Esta situación es problemática, pues múltiples estudios indican que se diagnostica PTSD con tasas más altas utilizando los criterios del DSM-5 en comparación con las guías de ICD-11¹⁶³⁻¹⁶⁵, aunque también hay algunos informes de que las tasas son equivalentes¹⁶⁶. Otra inquietud proviene de la evidencia de que los dos sistemas diagnósticos tienden a identificar diferentes individuos, y un estudio muestra que solo a un 42% de los sobrevivientes de trauma se les diagnóstico PTSD utilizando las dos definiciones¹⁶³.

Ha habido considerable debate en torno a los méritos relativos de las dos definiciones diagnósticas. Por una parte, se ha resalado que la definición del DSM-5 es aplicable a un mayor número de sobrevivientes de trauma¹⁶⁴. Por otra parte, se ha aducido que ir más allá del enfoque característico en los síntomas de temor socava gran parte la base de evidencia de tratamientos basados en la exposición para el PTSD y puede incrementar la frecuencia de comorbilidades psiquiátricas¹⁶⁷. De hecho, algunos estudios indican que la definición de PTSD en la ICD-11 se asocia a menos comorbilidad psiquiátrica^{166,168}, mientras que otros indican que no hay una diferencia notable en este sentido entre las definiciones del DSM-5 y la ICD-11^{163,164}. Otro argumento es que cuando se utiliza la definición de PTSD por el DSM-5 hay 636.120 combinaciones de cómo se puede presentar el trastorno¹⁶⁹, lo cual puede alterar la identificación de biomarcadores significativos.

PTSD de inicio tardío

El PTSD de inicio tardío, habitualmente definido como PTSD que se presenta por lo menos 6 meses después de la exposición a trauma, se ha descrito por muchos años, y se ha informado de casos de PTSD que comienzan décadas después de ocurrido el trauma¹⁷⁰. Análisis sistemáticos indican que, de las personas que presentan PTSD, alrededor del 25% pueden ser casos de inicio tardío^{171,172}.

Estudios longitudinales indican que casi todos estos casos realmente experimentan niveles subsindrómicos de PTSD en la fase aguda, y esta reacción después se complica a un trastorno más grave, de manera que se supera el umbral diagnóstico para PTSD¹⁷³⁻¹⁷⁶. Sin embargo, análisis sistemáticos reconocen que algunas personas al parecer tienen un periodo inicial de síntomas mínimos y después presentan PTSD¹⁷². Este último escenario se ha notado sobre todo en cohortes militares, en las que el PTSD de inicio tardío es notablemente más común que en sobrevivientes de trauma civil¹⁷⁷. Parece que muchas tropas regresan de despliegue con escaso inicio de respuesta al estrés, mientras que en el seguimiento manifiestan todos los síntomas de PTSD.

Se han planteado diferentes teorías para el PTSD de inicio tardío. Es posible que, en la fase inicial, la negación y el embotamiento inhiban las respuestas de PTSD y que, a medida que avanza el tiempo y cede el embotamiento surgen síntomas de PTSD¹⁷⁸; sin embargo, no se dispone de evidencia sólida que respalde esta hipótesis. Una segunda posibilidad es que, inmediatamente después del episodio traumático, las personas estén más preocupadas con las necesidades inmediatas (como dolor, procedimientos legales, actividades subsiguientes al despliegue o desplazamiento) que distraen su atención de sus reacciones al estrés¹⁷⁹; de nuevo, hay escasez de evidencia a favor de esta explicación. La observación de que muchos casos de PTSD tardío experimentan respuestas agudas al estrés significativas que después se agravan ha dado lugar a la propuesta de que el PTSD tardío puede ser causado por factores estresantes adicionales en la fase subsiguiente al trauma, complicado con menos recursos para hacer frente a estas exigencias¹⁸⁰; de hecho, se dispone de evidencia de que el PTSD de inicio tardío se predice por la gravedad de los factores estresantes subsiguientes al trauma^{135,173,181,182}. Otra posibilidad es que el alivio de la amenaza inmediata de peligro puede proporcionar a las personas una sensación temporal de seguridad, que después da lugar a las percepciones persistentes de amenaza, lo que conduce a PTSD; esta interpretación puede ser muy aplicable a cohortes militares, quienes pueden sentir el alivio de abandonar la zona de combate, pero luego pueden tener dificultades para adaptarse a la vida ordinaria¹⁷⁷.

PTSD en países con recursos deficientes

La mayoría de las personas con PTSD no tiene acceso a tratamiento, esta situación es particularmente acentuada en países con bajos y medianos ingresos, los cuales son afectados en forma desproporcionada por guerras, desastres naturales y crisis humanitarias que pueden facilitar el surgimiento de trastornos mentales como el PTSD¹⁸³. Una dificultad importante para el tratamiento del PTSD en todo el mundo es la difusión de intervenciones basadas en evidencia que pueden escalar de manera asequible en contextos que carecen de números adecuados de especialistas en salud mental.

Está bien documentado que programas basados en evidencia se pueden implementar de manera eficaz en países con bajos y medianos ingresos^{184,185}. Sin embargo, raras veces se aplican en condiciones ordinarias porque típicamente implican muchas sesiones de terapia, requieren especialistas en salud mental y se fundamentan en un diagnóstico eficiente de PTSD. En respuesta a esta situación, ha habido un esfuerzo concertado en los últimos años para participar en “cambio de tarea”, lo que implica aleccionar a profesionales no especialistas para que implementen programas basados en evidencia que aborden una gama de trastornos mentales comunes¹⁸⁶. Se ha utilizado esta estrategia con éxito en el tratamiento del PTSD^{187,188}.

Aunque algunos programas han sido tenidos éxito para abordar PTSD en países con bajos y medianos ingresos mediante la adopción de una estrategia transdiagnóstica, que no requiere habilidades diagnósticas refinadas, sino que se basa en abordar problemas comunes que originan ansiedad y depresión¹⁸⁹, otros han utilizado un enfoque modular que ajusta estrategias clave a los problemas principales que experimenta una persona^{190,191}. Pese a estos avances promisorios, persisten dificultades masivas para difundir programas basados en evidencia asequibles en países con bajos y medianos ingresos, pues casi todos ellos carecen de recursos para implementar y sostener iniciativas de salud mental.

CONCLUSIONES

Desde la introducción del diagnóstico de PTSD hace 40 años, nuestra comprensión de las condiciones de estrés traumático ha aumentado en grado significativo. Sin embargo, pese a este conocimiento creciente, nuestra capacidad para facilitar el restablecimiento del PTSD parece haberse detenido en décadas recientes. Aunque nuestros tratamientos son aceptablemente eficaces, demasiados pacientes no responden de manera óptima, y muchos más no pueden tener acceso a ellos.

Estos problemas persisten como un reto importante para el campo. Considerando los millones de personas directamente afectadas por trauma, el éxito limitado en proporcionar a la mayoría de ellos tratamientos eficaces está dando lugar a una carga de salud pública importante. Identificar mecanismos novedosos que se puedan transferir a optimizar los desenlaces del tratamiento, y superar las barreras importantes que afrontan casi todos los sistemas de salud en proporcionar tratamientos basados en evidencia, han de seguir siendo las prioridades principales en el campo del estrés traumático en los próximos años.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shephard B. A war of nerves: soldiers and psychiatrists in the twentieth century. London: Cape, 2000.
2. Friedman MJ, Resick PA, Bryant RA et al. Considering PTSD for DSM-V. *Depress Anxiety* 2011;28:750-69.
3. Reed GM, First MB, Kogan CS et al. Innovations and changes in the ICD-11 classification of mental, behavioral and neurodevelopmental disorders. *World Psychiatry* 2019;18:3-19.
4. Bryant RA. Acute stress disorder as a predictor of posttraumatic stress disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2011;72:233-9.
5. Bryant RA, Harvey AG. Acute stress disorder – a critical review of diagnostic issues. *Clin Psychol Rev* 1997;17:757-73.
6. Harvey AG, Bryant RA. Acute stress disorder: a synthesis and critique. *Psychol Bull* 2002;128:886-902.
7. Bryant RA, Friedman MJ, Spiegel D et al. A review of acute stress disorder in DSM-5. *Depress Anxiety* 2011;28:802-17.
8. Nickerson A, Cloitre M, Bryant RA et al. The factor structure of complex posttraumatic stress disorder in traumatized refugees. *Eur J Psychotraumatol* 2016;7:33253.
9. Hyland P, Shevlin M, Elklit A et al. An assessment of the construct validity of the ICD-11 proposal for complex posttraumatic stress disorder. *Psychol Trauma* 2017;9:1-9.
10. Hyland P, Shevlin M, Brewin CR et al. Validation of post-traumatic stress disorder (PTSD) and complex PTSD using the International Trauma Questionnaire. *Acta Psychiatr Scand* 2017;136:313-22.
11. Shevlin M, Hyland P, Karatzias T et al. Alternative models of disorders of traumatic stress based on the new ICD-11 proposals. *Acta Psychiatr Scand* 2017;135:419-28.
12. Karatzias T, Shevlin M, Fyvie C et al. Evidence of distinct profiles of post-traumatic stress disorder (PTSD) and complex posttraumatic stress disorder

- (CPTSD) based on the new ICD-11 Trauma Questionnaire (ICD-TQ). *J Affect Disord* 2017;207:181-7.
13. Cloitre M, Garvert DW, Brewin CR et al. Evidence for proposed ICD-11 PTSD and complex PTSD: a latent profile analysis. *Eur J Psychotraumatol* 2013;4.
 14. Cloitre M, Garvert DW, Weiss B et al. Distinguishing PTSD, complex PTSD, and borderline personality disorder: a latent class analysis. *Eur J Psychotraumatol* 2014;5.
 15. Elklit A, Hyland P, Shevlin M. Evidence of symptom profiles consistent with posttraumatic stress disorder and complex posttraumatic stress disorder in different trauma samples. *Eur J Psychotraumatol* 2014;5.
 16. Perkonig A, Hofler M, Cloitre M et al. Evidence for two different ICD-11 posttraumatic stress disorders in a community sample of adolescents and young adults. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2016;266:317-28.
 17. Knefel M, Garvert DW, Cloitre M et al. Update to an evaluation of ICD-11 PTSD and complex PTSD criteria in a sample of adult survivors of childhood institutional abuse by Knefel & Lueger-Schuster (2013): a latent profile analysis. *Eur J Psychotraumatol* 2015;6:25290.
 18. Bonanno GA, Romero SA, Klein SI. The temporal elements of psychological resilience: an integrative framework for the study of individuals, families, and communities. *Psychol Inquiry* 2015;26:139-69.
 19. Breslau N, Davis G, Andreski P et al. Traumatic events and posttraumatic stress disorder in an urban population of young adults. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:216-22.
 20. Kessler RC, Sonnega A, Hughes M et al. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:1048-60.
 21. Karam EG, Friedman MJ, Hill ED et al. Cumulative traumas and risk thresholds: 12-month PTSD in the World Mental Health (WMH) Surveys. *Depress Anxiety* 2014;31:130-42.
 22. Creamer M, Burgess P, McFarlane AC. Post-traumatic stress disorder: findings from the Australian National Survey of Mental Health and Wellbeing. *Psychol Med* 2001;31:1237-47.
 23. Forbes D, Fletcher S, Parslow R et al. Trauma at the hands of another: longitudinal study of differences in the posttraumatic stress disorder symptom profile following interpersonal compared with noninterpersonal trauma. *J Clin Psychiatry* 2012;73:372-6.
 24. Forbes D, Lockwood E, Phelps A et al. Trauma at the hands of another: distinguishing PTSD patterns following intimate and nonintimate interpersonal and noninterpersonal trauma in a nationally representative sample. *J Clin Psychiatry* 2014;75:147-53.
 25. Liu H, Petukhova MV, Sampson NA et al. Association of DSM-IV post-traumatic stress disorder with traumatic experience type and history in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA Psychiatry* 2017;74:270-81.
 26. Steel Z, Chey T, Silove D et al. Association of torture and other potentially traumatic events with mental health outcomes among populations exposed to mass conflict and displacement: a systematic review and metaanalysis. *JAMA* 2009;302:537-49.
 27. Adams RE, Boscarino JA. Differences in mental health outcomes among Whites, African Americans, and Hispanics following a community disaster. *Psychiatry* 2005;68:250-65.
 28. DiGrande L, Perrin MA, Thorpe LE et al. Posttraumatic stress symptoms, PTSD, and risk factors among lower Manhattan residents 2-3 years after the September 11, 2001 terrorist attacks. *J Trauma Stress* 2008;21:264-73.
 29. Schlenger WE, Kulka RA, Fairbank JA et al. The prevalence of post-traumatic stress disorder in the Vietnam generation: a multimethod, multisource assessment of psychiatric disorder. *J Trauma Stress* 1992;5:333-63.
 30. Rytwinski NK, Scur MD, Feeny NC et al. The co-occurrence of major depressive disorder among individuals with posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. *J Trauma Stress* 2013;26:299-309.
 31. Breslau N, Davis GC, Peterson EL et al. Psychiatric sequelae of posttraumatic stress disorder in women. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:81-7.
 32. Perkonig A, Kessler RC, Storz S et al. Traumatic events and post-traumatic stress disorder in the community: prevalence, risk factors and comorbidity. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:46-59.
 33. Galea S, Vlahov D, Resnick H et al. Trends of probable post-traumatic stress disorder in New York City after the September 11 terrorist attacks. *Am J Epidemiol* 2003;158:514-24.
 34. Riggs DS, Rothbaum BO, Foa EB. A prospective examination of symptoms of posttraumatic stress disorder in victims of nonsexual assault. *J Interpers Viol* 1995;10:201-14.
 35. Bryant RA, O'Donnell ML, Creamer M et al. A multisite analysis of the fluctuating course of posttraumatic stress disorder. *JAMA Psychiatry* 2013;70:839-46.
 36. Bonanno GA, Ho SM, Chan JC et al. Psychological resilience and dysfunction among hospitalized survivors of the SARS epidemic in Hong Kong: a latent class approach. *Health Psychol* 2008;27:659-67.
 37. deRoos-Cassini TA, Mancini AD, Rusch MD et al. Psychopathology and resilience following traumatic injury: a latent growth mixture model analysis. *Rehab Psychol* 2010;55:1-11.
 38. Bryant RA, Nickerson A, Creamer M et al. Trajectory of post-traumatic stress following traumatic injury: 6-year follow-up. *Br J Psychiatry* 2015;206:417-23.
 39. Galatzer-Levy IR, Huang SH, Bonanno GA. Trajectories of resilience and dysfunction following potential trauma: a review and statistical evaluation. *Clin Psychol Rev* 2018;63:41-55.
 40. Bryant RA, Creamer M, O'Donnell M et al. Acute and chronic posttraumatic stress symptoms in the emergence of posttraumatic stress disorder: a network analysis. *JAMA Psychiatry* 2017;74:135-42.
 41. Blanchard EB, Hickling EJ, Forneris CA et al. Prediction of remission of acute posttraumatic stress disorder in motor vehicle accident victims. *J Trauma Stress* 1997;10:215-34.
 42. Frommberger UH, Stieglitz RD, Nyberg E et al. Prediction of posttraumatic stress disorder by immediate reactions to trauma: a prospective study in road traffic accident victims. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998;248:316-21.
 43. Jehel L, Paterniti S, Brunet A et al. Prediction of the occurrence and intensity of post-traumatic stress disorder in victims 32 months after bomb attack. *Eur Psychiatry* 2003;18:172-6.
 44. Karstoft KI, Galatzer-Levy IR, Statnikov A et al. Bridging a translational gap: using machine learning to improve the prediction of PTSD. *BMC Psychiatry* 2015;15:30.
 45. Shalev AY, Freedman S. PTSD following terrorist attacks: a prospective evaluation. *Am J Psychiatry* 2005;162:1188-91.
 46. Shalev AY, Gevonden M, Ratanatharathorn A et al. Estimating the risk of PTSD in recent trauma survivors: results of the International Consortium to Predict PTSD (ICPP). *World Psychiatry* 2019;18:77-87.
 47. Brewin CR, Andrews B, Valentine JD. Meta-analysis of risk factors for post-traumatic stress disorder in trauma-exposed adults. *J Consult Clin Psychol* 2000;68:748-66.
 48. Murray J, Ehlers A, Mayou RA. Dissociation and post-traumatic stress disorder: two prospective studies of road traffic accident survivors. *Br J Psychiatry* 2002;180:363-8.
 49. Shalev AY, Freedman A, Peri T et al. Prospective study of posttraumatic stress disorder and depression following trauma. *Am J Psychiatry* 1998;155:630-7.
 50. Dunmore E, Clark DM, Ehlers A. A prospective investigation of the role of cognitive factors in persistent posttraumatic stress disorder (PTSD) after physical or sexual assault. *Behav Res Ther* 2001;39:1063-84.
 51. Kleim B, Ehlers A, Glucksman E. Early predictors of chronic post-traumatic stress disorder in assault survivors. *Psychol Med* 2007;37:1457-67.
 52. Wikman A, Molloy GJ, Randall G et al. Cognitive predictors of posttraumatic stress symptoms six months following acute coronary syndrome. *Psychol Health* 2011;26:974-88.
 53. Pitman RK, Rasmusson AM, Koenen KC et al. Biological studies of post-traumatic stress disorder. *Nat Rev Neurosci* 2012;13:769-87.
 54. Rauch SL, Drevets WC. Neuroimaging and neuroanatomy of stress-induced and fear circuitry disorders. In: Andrews G, Charney DS, Sirovatka PJ et al (eds). *Stress-induced and fear circuitry disorders: refining the research agenda for DSM-V*. Arlington: American Psychiatric Association, 2009:215-54.
 55. Smith ME. Bilateral hippocampal volume reduction in adults with post-traumatic stress disorder: a meta-analysis of structural MRI studies. *Hippocampus* 2005;15:798-807.
 56. Logue MW, van Rooij SJH, Dennis EL et al. Smaller hippocampal volume in posttraumatic stress disorder: a multisite ENIGMA-PGC study: subcortical volumetry results from Posttraumatic Stress Disorder Consortia. *Biol Psychiatry* 2018;83:244-53.
 57. Gilbertson MW, Shenton ME, Ciszewski A et al. Smaller hippocampal volume predicts pathological vulnerability to psychological trauma. *Nature Neurosci* 2002;5:1242-7.
 58. Kitayama N, Quinn S, Bremner JD. Smaller volume of anterior cingulate cortex in abuse-related posttraumatic stress disorder. *J Affect Disord* 2006;90:171-4.
 59. Patel R, Spreng RN, Shin LM et al. Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and beyond: a meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2012;36:2130-42.
 60. Shalev A, Liberzon I, Marmar C. Post-traumatic stress disorder. *N Engl J Med* 2017;376:2459-69.
 61. Block SR, Liberzon I. Attentional processes in posttraumatic stress disorder and the associated changes in neural functioning. *Exp Neurol* 2016;284:153-67.
 62. Hendrickson RC, Raskind MA. Noradrenergic dysregulation in the pathophysiology of PTSD. *Exp Neurol* 2016;284:181-95.

63. McGaugh JL. Memory – a century of consolidation. *Science* 2000;287:248-51.
64. Southwick SM, Krystal JH, Bremner JD et al. Noradrenergic and serotonergic function in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:749-58.
65. Southwick SM, Bremner JD, Rasmusson A et al. Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1999;46:1192-204.
66. Taylor FB, Lowe K, Thompson C et al. Daytime prazosin reduces psychological distress to trauma specific cues in civilian trauma posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2006;59:577-81.
67. Raskind MA, Peskind ER, Taylor F et al. A parallel group placebo controlled study of prazosin for trauma nightmares and sleep disturbance in combat veterans with post-traumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2007;61:928-34.
68. Pitman RK, Sanders KM, Zusman RM et al. Pilot study of secondary prevention of posttraumatic stress disorder with propranolol. *Biol Psychiatry* 2002;51:189-92.
69. Stein MB, Keridge C, Dimsdale JE et al. Pharmacotherapy to prevent PTSD: results from a randomized controlled proof-of-concept trial in physically injured patients. *J Trauma Stress* 2007;20:923-32.
70. Hoge EA, Worthington JJ, Nagurny JT et al. Effect of acute posttrauma propranolol on PTSD outcome and physiological responses during script-driven imagery. *CNS Neurosci Therapeut* 2012;18:21-7.
71. Yehuda R, Southwick SM, Nussbaum G et al. Low urinary cortisol excretion in patients with posttraumatic stress disorder. *J Nerv Ment Dis* 1990;178:366-9.
72. Delahanty DL, Raimonde AJ, Spoonster E. Initial posttraumatic urinary cortisol levels predict subsequent PTSD symptoms in motor vehicle accident victims. *Biol Psychiatry* 2000;48:940-7.
73. Yehuda R. Sensitization of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in post-traumatic stress disorder. *Ann NY Acad Sci* 1997;821:57-75.
74. Cohen H, Matar MA, Buskila D et al. Early post-stressor intervention with high-dose corticosterone attenuates posttraumatic stress response in an animal model of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2008;64:708-17.
75. Zohar J, Yahalom H, Kozlovsky N et al. High dose hydrocortisone immediately after trauma may alter the trajectory of PTSD: interplay between clinical and animal studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011;21:796-809.
76. Olf M, Langeland W, Draijer N et al. Gender differences in posttraumatic stress disorder. *Psychol Bull* 2007;133:183-204.
77. Lithari C, Frantzidis CA, Papadelis C et al. Are females more responsive to emotional stimuli? A neurophysiological study across arousal and valence dimensions. *Brain Topography* 2010;23:27-40.
78. Segal SK, Cahill L. Endogenous noradrenergic activation and memory for emotional material in men and women. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34:1263-71.
79. Grillon C. Greater sustained anxiety but not phasic fear in women compared to men. *Emotion* 2008;8:410-3.
80. Williams LM, Barton MJ, Kemp AH et al. Distinct amygdala-autonomic arousal profiles in response to fear signals in healthy males and females. *Neuroimage* 2005;28:618-26.
81. Pineles SL, Nillni YI, King MW et al. Extinction retention and the menstrual cycle: different associations for women with posttraumatic stress disorder. *J Abnorm Psychol* 2016;125:349-55.
82. Bryant RA, Felmingham KL, Silove D et al. The association between menstrual cycle and traumatic memories. *J Affect Disord* 2011;131:398-401.
83. Kirschbaum C, Kudielka BM, Gaab J et al. Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Psychosom Med* 1999;61:154-62.
84. Orr SP, Pitman RK, Lasko NB et al. Psychophysiological assessment of posttraumatic stress disorder imagery in World War II and Korean combat veterans. *J Abnorm Psychol* 1993;102:152-9.
85. Bryant RA, Harvey AG, Guthrie RM et al. A prospective study of psychophysiological arousal, acute stress disorder, and posttraumatic stress disorder. *J Abnorm Psychol* 2000;109:341-4.
86. O'Donnell ML, Creamer M, Elliott P et al. Tonic and phasic heart rate as predictors of posttraumatic stress disorder. *Psychosom Med* 2007;69:256-61.
87. Peri T, Ben Shakhar G, Orr SP et al. Psychophysiological assessment of aversive conditioning in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2000;47: 512-9.
88. Guthrie RM, Bryant RA. Extinction learning before trauma and subsequent posttraumatic stress. *Psychosom Med* 2006;68:307-11.
89. Lommen MJ, Engelhard IM, Sijbrandij M et al. Pre-trauma individual differences in extinction learning predict posttraumatic stress. *Behav Res Ther* 2013;51:63-7.
90. Orr SP, Lasko NB, Macklin ML et al. Predicting post-trauma stress symptoms from pre-trauma psychophysiological reactivity, personality traits and measures of psychopathology. *Biol Mood Anxiety Dis* 2012;2:8.
91. True WR, Rice J, Eisen SA et al. A twin study of genetic and environmental contributions to liability for posttraumatic stress symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:257-64.
92. Sartor CE, McCutcheon VV, Pommer NE et al. Common genetic and environmental contributions to post-traumatic stress disorder and alcohol dependence in young women. *Psychol Med* 2011;41:1497-505.
93. Koenen KC, Fu QJ, Ertel K et al. Common genetic liability to major depression and posttraumatic stress disorder in men. *J Affect Disord* 2008;105: 109-15.
94. Lesch KP BD, Heils A, Sabol SZ et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996;274:1527-31.
95. Hartley CA, McKenna MC, Salman R et al. Serotonin transporter polyadenylation polymorphism modulates the retention of fear extinction memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109:5493-8.
96. Binder EB, Bradley RG, Liu W et al. Association of FKBP5 polymorphisms and childhood abuse with risk of posttraumatic stress disorder symptoms in adults. *JAMA* 2008;299:1291-305.
97. Sheerin CM, Lind MJ, Bountress KE et al. The genetics and epigenetics of PTSD: overview, recent advances, and future directions. *Curr Opin Psychol* 2017;14:5-11.
98. Duncan LE, Ratanatharathorn A, Aiello AE et al. Largest GWAS of PTSD (N=20 070) yields genetic overlap with schizophrenia and sex differences in heritability. *Mol Psychiatry* 2018;23:666-73.
99. Zannas AS, Provencal N, Binder EB. Epigenetics of posttraumatic stress disorder: current evidence, challenges, and future directions. *Biol Psychiatry* 2015;78:327-35.
100. Golier JA, Schmeidler J, Legge J et al. Twenty-four hour plasma cortisol and adrenocorticotropic hormone in Gulf War veterans: relationships to posttraumatic stress disorder and health symptoms. *Biol Psychiatry* 2007; 62:1175-8.
101. Ehlers A, Clark DM. A cognitive model of posttraumatic stress disorder. *Behav Res Ther* 2000;38:319-45.
102. Brewin CR, Gregory JD, Lipton M et al. Intrusive images in psychological disorders: characteristics, neural mechanisms, and treatment implications. *Psychol Rev* 2010;117:210-32.
103. Iyadurai L, Blackwell SE, Meiser-Stedman R et al. Preventing intrusive memories after trauma via a brief intervention involving Tetris computer game play in the emergency department: a proof-of-concept randomized controlled trial. *Mol Psychiatry* 2018;23:674-82.
104. Foa EB, Ehlers A, Clark DM et al. The Posttraumatic Cognitions Inventory (PTCI): development and validation. *Psychol Assess* 1999;11:303-14.
105. Bryant RA, Guthrie RM. Maladaptive appraisals as a risk factor for post-traumatic stress: a study of trainee firefighters. *Psychol Sci* 2005;16:749-52.
106. Kleim B, Grey N, Wild J et al. Cognitive change predicts symptom reduction with cognitive therapy for posttraumatic stress disorder. *J Consult Clin Psychol* 2013;81:383-93.
107. Foa EB, Steketee G, Rothbaum BO. Behavioral/cognitive conceptualizations of post-traumatic stress disorder. *Behav Ther* 1989;20:155-76.
108. Bryant RA, Harvey AG. Processing threatening information in posttraumatic stress disorder. *J Abnorm Psychol* 1995;104:537-41.
109. Bryant RA, Harvey AG. Attentional bias in posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress* 1997;10:635-44.
110. Felmingham KL, Rennie C, Manor B et al. Eye tracking and physiological reactivity to threatening stimuli in posttraumatic stress disorder. *J Anxiety Disord* 2011;25:668-73.
111. Aupperle RL, Melrose AJ, Stein MB et al. Executive function and PTSD: disengaging from trauma. *Neuropharmacology* 2012;62:686-94.
112. Buckley TC, Blanchard EB, Neill WT. Information processing and PTSD: a review of the empirical literature. *Clin Psychol Rev* 2000;20:1041-65.
113. Bar-Haim Y, Holoshitz Y, Eldar S et al. Life-threatening danger and suppression of attention bias to threat. *Am J Psychiatry* 2010;167:694-8.
114. Wald I, Lubin G, Holoshitz Y et al. Battlefield-like stress following simulated combat and suppression of attention bias to threat. *Psychol Med* 2011; 41:699-707.
115. Naim R, Abend R, Wald I et al. Threat-related attention bias variability and posttraumatic stress. *Am J Psychiatry* 2015;172:1242-50.
116. Wald I, Fruchter E, Ginat K et al. Selective prevention of combat-related post-traumatic stress disorder using attention bias modification training: a randomized controlled trial. *Psychol Med* 2016;46:2627-36.
117. Badura-Brack AS, Naim R, Ryan TJ et al. Effect of attention training on attention bias variability and PTSD symptoms: randomized controlled trials in Israeli and U.S. combat veterans. *Am J Psychiatry* 2015;172:1233-41.
118. Institute of Medicine. Treatment of posttraumatic stress disorder: an assessment of the evidence. Washington: Institute of Medicine, 2008.

119. National Institute for Health and Clinical Excellence. Post traumatic stress disorder: the management of PTSD in adults and children in primary and secondary care. London: Gaskell and the British Psychological Society, 2005.
120. Neuner F, Schauer M, Klaschik C et al. Comparison of narrative exposure therapy, supportive counseling, and psychoeducation for treating posttraumatic stress disorder in an African refugee settlement. *J Consult Clin Psychol* 2004;72:579-87.
121. Bryant RA, Moulds ML, Guthrie RM et al. A randomized controlled trial of exposure therapy and cognitive restructuring for posttraumatic stress disorder. *J Consult Clin Psychol* 2008;76:695-703.
122. Duffy M, Gillespie K, Clark DM. Post-traumatic stress disorder in the context of terrorism and other civil conflict in Northern Ireland: randomised controlled trial. *BMJ* 2007;334:1147.
123. Foa EB, Rothbaum BO, Riggs DS et al. Treatment of posttraumatic stress disorder in rape victims: a comparison between cognitive-behavioral procedures and counseling. *J Consult Clin Psychol* 1991;59:715-23.
124. McDonagh A, Friedman M, McHugo G et al. Randomized trial of cognitive-behavioral therapy for chronic posttraumatic stress disorder in adult female survivors of childhood sexual abuse. *J Consult Clin Psychol* 2005;73:515-24.
125. Schnurr PP, Friedman MJ, Foy DW et al. Randomized trial of traumafocused group therapy for posttraumatic stress disorder: results from a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:481-9.
126. Nacasch N, Huppert JD, Su YJ et al. Are 60-minute prolonged exposure sessions with 20-minute imaginal exposure to traumatic memories sufficient to successfully treat PTSD? A randomized noninferiority clinical trial. *Behav Ther* 2015;46:328-41.
127. Bryant RA, Kenny L, Rawson N et al. Efficacy of exposure-based cognitive behavior therapy for post-traumatic stress disorder in emergency service personnel: a randomised clinical trial. *Psychol Med* 2019;49:1565-73.
128. Bryant RA, Harvey AG, Dang ST et al. Treatment of acute stress disorder: a comparison of cognitive-behavioral therapy and supportive counselling. *J Consult Clin Psychol* 1998;66:862-6.
129. Bryant RA, Mastrodomenico J, Felmingham KL et al. Treatment of acute stress disorder: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65: 659-67.
130. Bryant RA, Moulds M, Guthrie R et al. Treating acute stress disorder following mild traumatic brain injury. *Am J Psychiatry* 2003;160:585-7.
131. Bryant RA, Moulds ML, Guthrie RM et al. The additive benefit of hypnosis and cognitive-behavioral therapy in treating acute stress disorder. *J Consult Clin Psychol* 2005;73:334-40.
132. Shalev AY, Ankri Y, Israeli-Shalev Y et al. Prevention of posttraumatic stress disorder by early treatment: results from the Jerusalem Trauma Outreach and Prevention Study. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:166-76.
133. Kornør H, Winje D, Ekeberg Ø et al. Early trauma-focused cognitive-behavioral therapy to prevent chronic post-traumatic stress disorder and related symptoms: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2008;8:81.
134. Roberts NP, Kitchiner NJ, Kenardy J et al. Systematic review and meta-analysis of multiple-session early interventions following traumatic events. *Am J Psychiatry* 2009;166:293-301.
135. Shalev AY, Ankri Y, Gilad M et al. Long-term outcome of early interventions to prevent posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 2016;77:e580-7.
136. Bradley R. A multidimensional meta-analysis of psychotherapy for PTSD. *Am J Psychiatry* 2005;162:214-27.
137. Lebois LAM, Seligowski AV, Wolff JD et al. Augmentation of extinction and inhibitory learning in anxiety and trauma-related disorders. *Annu Rev Clin Psychol* 2019;15:257-84.
138. Weisman JS, Rodebaugh TL. Exposure therapy augmentation: a review and extension of techniques informed by an inhibitory learning approach. *Clin Psychol Rev* 2018;59:41-51.
139. Kozel FA, Motes MA, Didehbani N et al. Repetitive TMS to augment cognitive processing therapy in combat veterans of recent conflicts with PTSD: a randomized clinical trial. *J Affect Disord* 2018;229:506-14.
140. Isserles M, Shalev AY, Roth Y et al. Effectiveness of deep transcranial magnetic stimulation combined with a brief exposure procedure in post-traumatic stress disorder – a pilot study. *Brain Stimul* 2013;6:377-83.
141. de Kleine RA, Hendriks GJ, Kusters WJ et al. A randomized placebo-controlled trial of D-cycloserine to enhance exposure therapy for posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2012;71:962-8.
142. Litz BT, Salters-Pedneault K, Steenkamp MM et al. A randomized placebo-controlled trial of D-cycloserine and exposure therapy for posttraumatic stress disorder. *J Psychiatr Res* 2012;46:1184-90.
143. Rothbaum BO, Price M, Jovanovic T et al. A randomized, double-blind evaluation of D-cycloserine or alprazolam combined with virtual reality exposure therapy for posttraumatic stress disorder in Iraq and Afghanistan War veterans. *Am J Psychiatry* 2014;171:640-8.
144. Scheeringa MS, Weems CF. Randomized placebo-controlled D-cycloserine with cognitive behavior therapy for pediatric posttraumatic stress. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2014;24:69-77.
145. Difede J, Cukor J, Wyka K et al. D-cycloserine augmentation of exposure therapy for post-traumatic stress disorder: a pilot randomized clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 2014;39:1052-8.
146. Baker JF, Cates ME, Luthin DR. D-cycloserine in the treatment of post-traumatic stress disorder. *Ment Health Clin* 2017;7:88-94.
147. Johansen PO, Krebs TS. How could MDMA (ecstasy) help anxiety disorders? A neurobiological rationale. *J Psychopharmacol* 2009;23:389-91.
148. Mithoefer MC, Wagner MT, Mithoefer AT et al. The safety and efficacy of {+/-}3,4-methylenedioxyamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study. *J Psychopharmacol* 2011;25:439-52.
149. Oehen P, Traber R, Widmer V et al. A randomized, controlled pilot study of MDMA (+/- 3,4-methylenedioxyamphetamine)-assisted psychotherapy for treatment of resistant, chronic post-traumatic stress disorder (PTSD). *J Psychopharmacol* 2013;27:40-52.
150. Sessa B, Higbed L, Nutt D. A review of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy. *Front Psychiatry* 2019;10:138.
151. Keyan D, Bryant RA. Acute exercise-induced enhancement of fear inhibition is moderated by BDNF Val66Met polymorphism. *Trans Psychiatry* 2019;9:131.
152. Powers MB, Medina JL, Burns S et al. Exercise augmentation of exposure therapy for PTSD: rationale and pilot efficacy data. *Cogn Behav Ther* 2015;44:314-27.
153. Thomas E, Stein DJ. Novel pharmacological treatment strategies for post-traumatic stress disorder. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017;10:167-77.
154. Singh B, Hughes AJ, Mehta G et al. Efficacy of prazosin in posttraumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. *Prim Care Companion CNS Disord* 2016;18(4).
155. Debiec J, Bush DE, LeDoux JE. Noradrenergic enhancement of reconsolidation in the amygdala impairs extinction of conditioned fear in rats – a possible mechanism for the persistence of traumatic memories in PTSD. *Depress Anxiety* 2011;28:186-93.
156. Steenen SA, van Wijk AJ, van der Heijden GJ et al. Propranolol for the treatment of anxiety disorders: systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol* 2016;30:128-39.
157. McNally GP, Westbrook RF. Anterograde amnesia for Pavlovian fear conditioning and the role of one-trial overshadowing: effects of preconditioning exposures to morphine in the rat. *J Exp Psychol Anim Behav Process* 2003;29:222-32.
158. Holbrook TL, Galameau MR, Dye JL et al. Morphine use after combat injury in Iraq and post-traumatic stress disorder. *N Engl J Med* 2010;362:110-7.
159. Bryant RA, Creamer M, O'Donnell M et al. A study of the protective function of acute morphine administration on subsequent posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2009;65:438-40.
160. Delahanty DL, Nugent NR, Christopher NC et al. Initial urinary epinephrine and cortisol levels predict acute PTSD symptoms in child trauma victims. *Psychoneuroendocrinology* 2005;30:121-8.
161. Schelling G, Briegel J, Roozendaal B et al. The effect of stress doses of hydrocortisone during septic shock on posttraumatic stress disorder in survivors. *Biol Psychiatry* 2001;50:978-85.
162. Schelling G, Kilger E, Roozendaal B et al. Stress doses of hydrocortisone, traumatic memories, and symptoms of posttraumatic stress disorder in patients after cardiac surgery: a randomized study. *Biol Psychiatry* 2004;55: 627-33.
163. O'Donnell ML, Alkemade N, Nickerson A et al. Impact of the diagnostic changes to post-traumatic stress disorder for DSM-5 and the proposed changes to ICD-11. *Br J Psychiatry* 2014;205:230-5.
164. Wisco BE, Marx BP, Miller MW et al. A comparison of ICD-11 and DSM criteria for posttraumatic stress disorder in two national samples of U.S. military veterans. *J Affect Disord* 2017;223:17-9.
165. Hansen M, Hyland P, Armour C et al. Less is more? Assessing the validity of the ICD-11 model of PTSD across multiple trauma samples. *Eur J Psychotraumatol* 2015;6:28766.
166. Stein DJ, McLaughlin KA, Koenen KC et al. DSM-5 and ICD-11 definitions of posttraumatic stress disorder: investigating “narrow” and “broad” approaches. *Depress Anxiety* 2014;31:494-505.
167. Hoge CW, Yehuda R, Castro CA et al. Unintended consequences of changing the definition of posttraumatic stress disorder in DSM-5: critique and call for action. *JAMA Psychiatry* 2016;73:750-2.
168. Hyland P, Shevlin M, McNally S et al. Exploring differences between the ICD-11 and DSM-5 models of PTSD: does it matter which model is used? *J Anxiety Disord* 2016;37:48-53.

169. Galatzer-Levy I, Bryant RA. 636,120 ways to have posttraumatic stress disorder: the relative merits of categorical and dimensional approaches to posttraumatic stress. *Perspect Psychol Sci* 2013;8:651-62.
170. Ruzich MJ, Looi JCL, Robertson MD. Delayed onset of posttraumatic stress disorder among male combat veterans – a case series. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13:424-7.
171. Andrews B, Chris B, Philpott R et al. Delayed-onset posttraumatic stress disorder: a systematic review of the evidence. *Am J Psychiatry* 2007;164:1319-26.
172. Smid GE, Mooren TT, van der Mast RC et al. Delayed posttraumatic stress disorder: systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis of prospective studies. *J Clin Psychiatry* 2009;70:1572-82.
173. Bryant RA, Harvey AG. Delayed-onset posttraumatic stress disorder: a prospective evaluation. *Aust N Z J Psychiatry* 2002;36:205-9.
174. Carty J, O'Donnell ML, Creamer M. Delayed-onset PTSD: a prospective study of injury survivors. *J Affect Disord* 2006;90:257-61.
175. Green MM, McFarlane AC, Hunter CE et al. Undiagnosed post-traumatic stress disorder following motor vehicle accidents. *Med J Aust* 1993;159:529-34.
176. Blanchard EB, Hickling EJ, Barton KA et al. One-year prospective followup of motor vehicle accident victims. *Behav Res Ther* 1996;34:775-86.
177. Andrews B, Brewin CR, Philpott R et al. Delayed-onset posttraumatic stress disorder: a systematic review of the evidence. *Am J Psychiatry* 2007; 164:1319-26.
178. Horowitz MJ, Solomon GF. A prediction of delayed stress response syndromes in Vietnam veterans. *J Social Issues* 1975;31:67-80.
179. Andreasen NC. Acute and delayed posttraumatic stress disorders: a history and some issues. *Am J Psychiatry* 2004;161:1321-3.
180. Grossman AB, Levin BE, Katzen HL et al. PTSD symptoms and onset of neurologic disease in elderly trauma survivors *J Clin Exp Neuropsychol* 2004;26:698-705.
181. Horesh D, Solomon Z, Zerach G et al. Delayed-onset PTSD among war veterans: the role of life events throughout the life cycle. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2011;46:863-70.
182. Smid GE, van der Velden PG, Lensvelt-Mulders GJ et al. Stress sensitization following a disaster: a prospective study. *Psychol Med* 2012;42:1675-86.
183. Barbui C, Tansella M. Mental disorders and conditions specifically related to stress. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2013;22:195-6.
184. Morina N, Malek M, Nickerson A et al. Meta-analysis of interventions for posttraumatic stress disorder and depression in adult survivors of mass violence in low- and middle-income countries. *Depress Anxiety* 2017;34:679-91.
185. Morina N, Malek M, Nickerson A et al. Psychological interventions for posttraumatic stress disorder and depression in young survivors of mass violence in low- and middle-income countries: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2017;210:247-54.
186. Singla DR, Raviola G, Patel V. Scaling up psychological treatments for common mental disorders: a call to action. *World Psychiatry* 2018;17:226-7.
187. Catani C, Kohiladevy M, Ruf M et al. Treating children traumatized by war and Tsunami: a comparison between exposure therapy and meditationrelaxation in North-East Sri Lanka. *BMC Psychiatry* 2009;9:22.
188. Ertl V, Pfeiffer A, Schauer E et al. Community-implemented trauma therapy for former child soldiers in Northern Uganda: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011;306:503-12.
189. Rahman A, Hamdani SU, Awan NR et al. Effect of a multicomponent behavioral intervention in adults impaired by psychological distress in a conflict-affected area of Pakistan: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 316:2609-17.
190. Weiss WM, Murray LK, Zangana GA et al. Community-based mental health treatments for survivors of torture and militant attacks in Southern Iraq: a randomized control trial. *BMC Psychiatry* 2015;15:249.
191. Bolton P, Lee C, Haroz EE et al. A transdiagnostic community-based mental health treatment for comorbid disorders: development and outcomes of a randomized controlled trial among Burmese refugees in Thailand. *PLoS Med* 2014;11:e1001757.

DOI:10.1002/wps.20656

Fidelidad frente a flexibilidad en la implementación de psicoterapias: es tiempo de avanzar

En psicoterapia, la fidelidad al tratamiento designa el grado en el cual se administran los tratamientos como estaba previsto, y se considera que comprende el cumplimiento (el grado en el cual se utilizan las intervenciones especificadas de antemano) y la competencia (la habilidad con la cual se implementan).

Suele suponer que la fidelidad al tratamiento se relaciona positivamente con el resultado. Esta presuposición se basa en la metáfora farmacológica de que existe una relación positiva entre la “dosis” de los “componentes activos” de algún determinado tratamiento y el resultado. Por ejemplo, el grado en el cual terapeutas utilizan técnicas e intervenciones derivadas de teorías específicas, como cuestionar los pensamientos automáticos en la terapia cognitiva-conductual o trabajar con la transferencia en psicoterapia psicodinámica, se debiera relacionar directamente con mejores resultados.

Sin embargo, el metanálisis más exhaustivo hasta el momento indica que la fidelidad puede desempeñar un escaso rol, si acaso, para explicar el desenlace de diferentes modalidades de tratamiento¹. En defensa de la hipótesis de la fidelidad, este metanálisis también mostró considerable heterogeneidad en estudios de la relación entre fidelidad y resultado terapéutico. Estudios y metanálisis más recientes tampoco son concluyentes.

La falta de confiabilidad de evaluaciones de fidelidad y el rango limitado de puntuaciones de fidelidad, ya que los terapeutas tienden a ser seleccionados, aleccionados y supervisados en forma cuidadosa en estudios clínicos, advierten de no extraer conclusiones prematuras. Además, se sabe que la alianza terapéutica y las características del paciente son moderadores importantes de la relación entre fidelidad y resultados¹. No obstante, la falta de vínculos robustos entre fidelidad y resultado arroja dudas a una suposición central del enfoque dominante para el desarrollo de psicoterapias basadas en evidencia, es decir, que el empleo de técnicas específicas es vital para un resultado satisfactorio^{2,3}.

En respuesta, se han desarrollado estrategias más flexibles, transdiagnósticas y modulares, que al menos pueden ser tan eficaces como los tratamientos “especializados” que se centran en un número más pequeño de técnicas e intervenciones específicas de problemas^{4,5}. Otros han aducido un enfoque ascendente en el desarrollo de psicoterapias basadas en evidencia mediante el estudio cuidadoso de la psicoterapia según se administra, y resaltando competencias en factores como crear una alianza terapéutica y proporcionar una fundamentación convincente del tratamiento³.

No obstante, hay demostraciones espectaculares de la importancia de la fidelidad al nivel de implementación sistémica. Se ha demostrado que la fidelidad de la implementación del programa al nivel de organizaciones de asistencia psiquiátrica (como el programa Mejora del Acceso a Terapias Psicológicas en Reino Unido) mejora la eficacia y contribuye con 11%-42% a la varianza en el resultado⁶. Se ha comprobado que la psicoterapia a más largo plazo para el trastorno límite de la personalidad es tres veces menos eficaz, cuando no se implementa bien, que el tratamiento óptimo⁷. Tales hallazgos resaltan la importancia de la fidelidad no solo al nivel del terapeuta, sino también a los niveles del equipo terapéutico, el manejo clínico y el contexto sociocultural más amplio⁸.

Los resultados ambiguos en torno a fidelidad a los protocolos de tratamiento resaltan dificultades importantes para el desarrollo científico de las psicoterapias. Un problema clave con la investigación sobre la fidelidad es que los pacientes no encajan fácilmente en las categorías clínicas para las cuales se designan las psicoterapias basadas en evidencia. La comorbilidad es la norma, y exige flexibilidad para que los tratamientos especializados se administren de manera eficaz.

Además, casi todos los tratamientos especializados se centran en solo un número limitado de mecanismos de cambio ante la heterogeneidad importante en las categorías diagnósticas. Hay evidencia creciente de que un factor psicopatológico (o “p”) general puede representar una faceta todavía no definida de todos los trastornos mentales⁸.

Desde estas perspectivas, las estrategias transdiagnósticas, modulares y de factor común probablemente tienen una ventaja importante en comparación con modelos que resaltan un número limitado de factores específicos. De hecho, estudios recientes indican que la flexibilidad en el cumplimiento (la capacidad del terapeuta para adaptar de manera flexible el tratamiento al paciente, lo cual puede implicar utilizar intervenciones de otros enfoques y modalidades terapéuticos) puede asociarse a mejores resultados⁹.

En cambio, terapeutas que utilizan un tratamiento especializado pueden de hecho “adherirse” más al modelo de tratamiento específico con pacientes que muestran una respuesta más deficiente. Esto puede explicar la relación negativa entre fidelidad y resultado comunicado en algunos estudios, ya que estos terapeutas, al “adherirse” más a su modelo de tratamiento, pueden no abordar los problemas específicos del paciente simplemente porque no están especificados por ese modelo¹.

Ante la falta de recomendaciones claras para adaptar los tratamientos a manifestaciones específicas del paciente, los terapeutas tienden a adaptar el tratamiento a sus pacientes en gran parte en forma intuitiva, utilizando intervenciones terapéuticas genéricas y específicas “prestadas” de diferentes protocolos de tratamiento. Tal falta de especificidad indica la centralidad de algunos mecanismos comunes en la acción de los tratamientos que, después de todo, invariablemente se basan en la posibilidad de cambio a través de la comunicación social.

Todos los tratamientos eficaces pueden incorporar elementos que predisponen al individuo al aprendizaje social que depende de la confianza en la persona que transmite la información. La alianza terapéutica puede ser un moderador importante de la relación fidelidad-resultado¹ pues el terapeuta establece confianza epistémica que pone en movimiento un proceso de apertura al aprendizaje adaptativo en el contexto de tratamiento y más allá.

La situación actual refleja nuestra falta de conocimientos de cómo moldear protocolos de tratamiento a los factores sociales y psicológicos particulares que son prominentes en la historia de cualquier paciente individual. Más allá de esto, el desarrollo de tratamientos psicosociales espera a una mejor comprensión de los mecanismos biopsicosociales que sustentan los trastornos mentales. En contraste notable con las enfermedades físicas, la prevalencia

general de las enfermedades mentales no ha cambiado en los últimos 30-40 años. Los tratamientos pueden reducir el sufrimiento pero no pueden curar, y hay una carencia de intervenciones preventivas documentadas.

En conclusión, la necesidad de abordar de manera flexible mecanismos psicológicos subyacentes específicos en un determinado paciente puede ser un factor clave que explique el acoplamiento flexible de la fidelidad y el resultado en las psicoterapias basadas en evidencia. Tal enfoque flexible en condiciones ideales debería integrarse dentro de un contexto organizacional coherente, congruente y continuo.

Se necesita más investigación para identificar mecanismos transdiagnósticos y transteóricos que intervienen en la causalidad y el mantenimiento de los trastornos mentales. Además, se necesitan iniciativas de aplicación práctica para desarrollar tratamientos cimentados en el conocimiento emergente nuevo de estos mecanismos.

Por último, la formación de terapeutas ha de incorporar una mayor atención en la flexibilidad del cumplimiento y ajustar el tratamiento a las características individuales del paciente. Aunque

esto puede volver más compleja y prolongada la formación, y por tanto más costosa, puede mejorar la eficacia y reducir costos de tratamiento.

Peter Fonagy¹, Patrick Luyten^{1,2}

¹Research Department of Clinical, Educational and Health Psychology, University College London, London, UK; ²Faculty of Psychology and Educational Sciences, KU Leuven, Leuven, Belgium.

1. Webb CA, Derubeis RJ, Barber JP. *J Consult Clin Psychol* 2010;78:200-11.
2. Leichsenring F, Salzer S, Hilsenroth MJ et al. *Curr Psychiatry Rev* 2011;7:313-21.
3. Laska KM, Gurman AS, Wampold BE. *Psychotherapy* 2014;51:467-81.
4. Marchette LK, Weisz JR. *J Child Psychol Psychiatry* 2017;58:970-84.
5. Barlow DH, Farchione TJ, Bullis JR et al. *JAMA Psychiatry* 2017;74:875-84.
6. Clark DM. *Annu Rev Clin Psychol* 2018;14:159-83.
7. Bales DL, Timman R, Luyten P et al. *Personal Ment Health* 2017;11:266-77.
8. Fonagy P, Luyten P, Bateman A. *JAMA Psychiatry* 2017;74:316-7.
9. Katz M, Hilsenroth MJ, Gold JR et al. *J Couns Psychol* 2019;66:94-103.

(Fonagy P, Luyten P. Fidelity vs. flexibility in the implementation of psychotherapies: time to move on. World Psychiatry 2019;18:270-271)

El modelo de cinco factores de la estructura de la personalidad: una actualización

El modelo de cinco factores (FFM) de la estructura general de la personalidad consiste en cinco amplios dominios de neuroticismo (o inestabilidad emocional frente a estabilidad), extraversión (frente a introversión), apertura (o falta de convencionalismo), complacencia (frente a antagonismo) y escrupulosidad (represión frente a desinhibición). Cada uno de estos dominios incluye facetas más específicas (por ejemplo, crédulo frente a cínico, sumiso frente a agresivo, blando frente a despiadado, y generoso frente a explotador están dentro del dominio de complacencia frente a antagonismo).

El FFM tiene sus raíces en el paradigma lexical, que se basa en la premisa acuciente de que lo que tiene más importancia, interés o significado para las personas cuando se describen a sí mismas y a otras será codificado dentro del lenguaje. Los dominios fundamentales de la personalidad emergen a medida que las personas desarrollan cada vez más palabras para describir las gradaciones, variaciones y matices de un dominio respectivo. La estructura natural e inherente de la personalidad es proporcionada por la relación empírica entre los términos de rasgo, y la estructura del lenguaje inglés se ha transmitido bien en los “grandes cinco”. Los grandes cinco también se han reproducido en los idiomas alemán, checo, neerlandés, filipino, hebreo, húngaro, italiano, coreano, polaco, ruso, español y turco, aunque la replicación de neuroticismo y apertura no es tan fuerte como la replicación de los dominios de complacencia, extraversión y escrupulosidad¹.

El apoyo empírico para el FFM como un modelo estructural de la personalidad es sustancial e incluye genética de la conducta multivariable, antecedentes en la infancia, estabilidad temporal durante el curso de la vida, coordinación de neurociencia cognitiva y replicación transcultural¹. Así mismo, se ha demostrado en una vasta literatura empírica que el FFM es útil para predecir un número sustancial de desenlaces importantes en la vida, positivos lo mismo que negativos². Cuijpers et al³ compararon costos económicos del neuroticismo del FFM (captación y servicios de salud en atención psiquiátrica primaria y secundaria, costos de desembolso y pérdi-

das de producción) con los costos asociados a trastornos mentales comunes (por ejemplo, trastornos afectivos, por ansiedad, por uso de sustancias y somáticos). Los costos económicos del neuroticismo fueron aproximadamente 2,5 tantos mayores que los de los trastornos mentales comunes.

Dado que los Grandes Cinco explican prácticamente todo término de rasgo dentro del lenguaje, no es sorprendente que el FFM explique todo rasgo de personalidad inadaptada, incluidos los que definen los síndromes de trastorno de la personalidad en la ICD y el DSM¹. Los modelos de rasgo dimensional incluidos dentro de la sección III del DSM-5 y la ICD-11 están alineados explícitamente con el FFM. El FFM también proporciona la base temperamental y el fundamento de personalidad para la Taxonomía Jerárquica de la Psicología citada ampliamente⁴, un modelo estructural dimensional que abarca gran parte de todas las formas de trastornos mentales.

Los trastornos de la personalidad en la ICD y el DSM son fácilmente comprendidos como variantes inadaptadas del FFM, pero esto no indica que alguna medida del FFM explicase por completo cada trastorno de la personalidad. La mayor parte de las medidas existentes del FFM no evalúan todas sus variantes de inadaptación y por tanto no podrán explicar todos los componentes y correlaciones de un trastorno de personalidad respectivo. Por ejemplo, hay variantes inadaptadas para los diez polos de los cinco dominios del FFM, pero las medidas existentes típicamente no evalúan las variantes inadaptadas de escrupulosidad (por ejemplo, compulsividad), apertura, (por ejemplo, pensamiento mágico), complacencia (por ejemplo, servilismo), escaso neuroticismo (por ejemplo, temeridad) y extraversión (por ejemplo, dominancia), por lo que limita la capacidad de abarcar rasgos centrales a los trastornos obsesivo-convulsivo, esquizotípico, dependiente y psicopático de la personalidad, respectivamente. El trastorno de la personalidad obsesiva-convulsiva se define en gran parte por una escrupulosidad inadaptada (por ejemplo, perfeccionismo, compulsividad, trabajolismo y reflexión obsesiva), pero casi todas las medidas de

escrupulosidad del FFM no evalúan estas variantes inadaptadas. No obstante, se han desarrollado medidas para evaluar rasgos del FFM inadaptados, tales como las escalas de Trastorno de la Personalidad del Modelo de Cinco Factores⁵, el Inventario de Personalidad para el DSM-5⁶ y el Inventario de la Personalidad para la ICD-11⁷.

Hay una serie de ventajas en concebir los trastornos de la personalidad de la ICD y el DSM desde la perspectiva del FFM. Muchos de los síndromes de trastorno de personalidad de la ICD y el DSM tienen escaso interés para la investigación y un apoyo empírico inadecuado. El FFM trae a los trastornos de la personalidad una serie sustancial de validación de constructo, lo que incluye una resolución de convergencias tan notables como sesgo de género, imbricación diagnóstica excesiva e inestabilidad temporal. Una comprensión de la etiología, patología y tratamiento de los trastornos de la personalidad se ha dificultado sustancialmente por la heterogeneidad intrínseca y la imbricación de las categorías diagnósticas. La American Psychiatric Association ha estado publicando guías de tratamiento para todo trastorno dentro del DSM, pero se ha proporcionado guías para solo uno de los diez trastornos de la personalidad (es decir, límite). La heterogeneidad compleja de los síndromes categóricos complica considerablemente la capacidad para desarrollar un protocolo de tratamiento explícito y uniforme. Los dominios del FFM son bastante más homogéneos y distintivos, lo que hace que se presten bien a modelos más distintivos de etiología, patología y tratamiento⁸. Ya se han desarrollado protocolos de tratamiento validados empíricamente para el neuroticismo del FFM⁹.

Una inquietud común en torno al FFM y a cualquier otro modelo de rasgo dimensional es que los profesionales clínicos no estén familiarizados con este enfoque y les resulte difícil aplicarlo. Sin embargo, la organización del FFM es congruente con la forma en la cual las personas naturalmente piensan en la descripción de

rasgos de la personalidad. Las personas que aplican el FFM suelen encontrarlo fácil de utilizar. Ha habido de hecho una serie de estudios en torno a la utilidad clínica del FFM en comparación con los síndromes del DSM. Algunos de estos estudios han favorecido los síndromes del DSM, pero cuando se abordaron las limitaciones metodológicas de estos específicos en estudios subsiguientes, los resultados constantemente favorecieron al FFM⁸. Profesionales clínicos experimentados prefieren el FFM y los modelos de rasgo dimensional para concebir los trastornos de la personalidad⁸.

En suma, el FFM es el modelo predominante de la estructura general de la personalidad y ofrece la oportunidad para una comprensión verdaderamente integrativa de la estructura de la personalidad en los campos de la psiquiatría clínica y la ciencia de la personalidad básica. Los modelos ICD y DSM para clasificación y diagnóstico de los trastornos de la personalidad están cambiando hacia el FFM debido a su validación empírica y utilidad clínica.

Thomas A. Widiger, Cristina Crego

Department of Psychology, University of Kentucky, Lexington, KY, USA

1. Widiger TA (ed). The Oxford handbook of the five-factor model. New York: Oxford University Press, 2017.
2. Ozer DJ, Benet-Martinez V. *Annu Rev Psychol* 2006;57:401-21.
3. Cuijpers P, Smit F, Penninx BW et al. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:1086-93.
4. Krueger RF, Kotov R, Watson D et al. *World Psychiatry* 2018;17:282-93.
5. Crego C, Oltmanns JR, Widiger TA. *Psychol Assess* 2018;30:62-73.
6. Krueger RF, Derringer J, Markon KE et al. *Psychol Med* 2012;42:1879-90.
7. Oltmanns JR, Widiger TA. *Psychol Assess* 2018;30:154-69.
8. Mullins-Sweatt SN, Lengel GJ. *J Pers* 2012;80:1615-39.
9. Sauer-Zavala S, Wilner JG, Barlow DH. *Personal Disord* 2017;8:191-8.

DOI:10.1002/wps.20658

(Widiger TA, Crego C. *The Five Factor Model of personality structure: an update. World Psychiatry* 2019;18:271-272)

El enfoque de redes en psicopatología: promesa frente a realidad

El enfoque de redes en psicopatología recientemente ha generado entusiasmo en investigadores. Esto probablemente se debe en gran parte a que los métodos de redes se están promoviendo con la promesa de mejorar las estrategias de prevención e intervención clínicas al explicar la estructura causal dinámica de las enfermedades mentales¹. En consecuencia, estudios que utilizan métodos de redes han proliferado con el propósito de comprender las interacciones causales entre síntomas psiquiátricos a través de datos empíricos.

Como un ejemplo, se ha publicado un número sustancial de estudios sobre estructura de redes del trastorno por estrés posttraumático (PTSD) en el que cada red típicamente incluye estimación de índices de centralidad para 16-20 síntomas, así como la presencia y peso de 120-190 aristas. Pocas guías informan cómo dividir la multitud de resultados exploratorios en cada red de síntomas. En consecuencia, el sesgo de confirmación es difícil de evitar, y la validez de una red es fácilmente racionalizada por la identificación de hallazgos intuitivos². En cambio, se dispone de diversas explicaciones post hoc para descartar hallazgos no plausibles.

Las aristas estimadas pueden representar una asociación directa entre dos síntomas (por ejemplo, $A \rightarrow B$ o $A \leftarrow B$), un efecto recíproco ($A \leftarrow \rightarrow B$), el efecto común de una variable no modelada ($A \leftarrow X \rightarrow B$), contenido de apartado compartido o varianza de

método, o simple error (ruido) en los datos. Las aristas ausentes pueden representar independencia condicional de dos síntomas, o ser el resultado de la especificidad en el método de regularización utilizado. Los síntomas centrales pueden causar otros síntomas en la red y representar objetivos importantes para la intervención clínica, o pueden ser la consecuencia de esos otros síntomas y por tanto objetivos no útiles para la intervención clínica. Como alternativa, al igual que para las aristas estimadas, la considerable centralidad de síntomas puede resumir relaciones recíprocas entre síntomas, relaciones con variables no modeladas, contenido de apartado compartido, varianza de método o error. No existen métodos para desentrañar estas explicaciones diferentes de los parámetros focales en redes de síntomas transversales, lo que limita gravemente su utilidad. En otras palabras, los resultados son equívocos.

El motivo fundamental de esta ambigüedad debilitante es que, con pocas excepciones, los datos utilizados para investigar el enfoque de redes en psicopatología no están bien adaptados para hacerlo. La teoría de redes es atractiva porque recibe procesos causales dinámicos que se manifiestan dentro de los individuos. Sin embargo, ningún procedimiento estadístico puede extraer esta información del tipo de datos transversales entre sujetos que domina la literatura³. De hecho, las redes estimadas con base en

estos datos no se espera que reflejen con precisión experiencias de los individuos o procesos causales subyacentes, según los propios argumentos de los teóricos de redes⁴. Por consiguiente, las redes actuales carecen de la capacidad para esclarecer precisamente lo que se ha promocionado que ofrecen.

La falta de fiabilidad de las aristas complica todavía más la interpretación de las redes de síntomas, que cambian con base en la serie específica de síntomas en la red, las medidas utilizadas para evaluar los síntomas, el uso de una muestra clínica o de la comunidad, el tamaño de la muestra y el tipo de análisis de redes que se adopte⁵. Notablemente, aun cuando todas estas características se mantengan igual, detalles clave del modelo a menudo no se reproducen dentro o entre muestras^{5,6}. Esta falta de fiabilidad es previsible, dada la naturaleza intercorrelacionada de los síntomas de trastornos mentales, la fiabilidad limitada de apartados únicos informados por el paciente o el profesional clínico, y un interés en la relación parcialmente completada entre cada par de síntomas (por ejemplo, arista A-B representa cuáles síntomas A y B se comparten entre sí, pero no con cualquier otro síntoma en la red). En conjunto estas características comunes de los métodos actuales de redes dan lugar a aristas que son propensas a error de medición sustancial, lo que da por resultado asociaciones falsas y alta sensibilidad a variaciones menores en métodos y muestras de estudio. Por consiguiente, es difícil identificar esclarecimientos generalizables en la literatura de redes de síntomas que avancen nuestra comprensión de los trastornos mentales.

Por el contrario, proponentes del enfoque de redes recientemente afirmaron⁷ que las estructuras de redes se reproducen y se generalizan bien, citando ejemplos que incluyen redes de síntomas “casi idénticos” de la depresión mayor y el trastorno por ansiedad generalizado, y una comparación de cuatro redes de PTSD. Un análisis más estrecho de estos ejemplos revela, no obstante, que casi una cuarta parte (23%) de las aristas totales estimadas no se reprodujeron entre las dos redes de depresión y ansiedad⁵, y que bastante más de la mitad (64%) de las aristas fueron estimadas de manera incongruente –como presentes o ausentes, o positivas o negativas– entre las cuatro redes de PTSD⁶.

La literatura de redes más amplia sobre síntomas de PTSD permite comparaciones entre estudios adicionales que resaltan más las incongruencias sustanciales⁸. Entre ocho de los estudios en esta literatura que han utilizado métodos de redes “vanguardistas”⁹ en muestras de personas que han experimentado trauma, se han informado que la gran mayoría (88%) de los síntomas tiene una centralidad muy alta – muchos en solo un artículo y ninguno en una mayoría de los artículos–. Además, entre estos estudios, se han estimado todas excepto tres (98%) de las 120 posibles aristas entre los síntomas de PTSD en el DSM-IV y el DSM-5, y varían entre estudios en cuanto a presencia, fuerza, signo e importancia postulada en la red.

Hasta ahora no se dispone de un método que pueda indicar a priori si una arista específica tiene o no probabilidades de reproducirse. Aunque puede ser ingenuo esperar una replicación exacta, niveles observados de incongruencia entre redes parecen muy problemáticos en el contexto de una teoría que resalta la interpretación de presencia, ausencia, fuerza y signo de cada arista

individual en la centralidad correspondiente de síntomas individuales. Lo que es importante, perspectivas optimistas sobre la fiabilidad y reproducibilidad de redes de síntomas suelen basarse en métodos (por ejemplo, red de robots informáticos, la NetworkComparisonTest general y correlaciones entre listas de aristas) que alejan la atención de estas características detalladas, y la dirigen hacia patrones de red global que no corresponden con la base de la teoría de redes o los esclarecimientos que se ha promovido que proporcionan las redes de síntomas⁶. El resultado es que estos métodos populares crean una impresión de confiabilidad y reproducibilidad que no logra transferirse al nivel en el cual se interpretan las redes.

Nuestras inquietudes en torno a la naturaleza equívoca, estacionaria y no generalizable de los resultados de red de síntomas actuales contrastan con la retórica en gran parte de la literatura de redes que prometen esclarecimientos clínicos significativos a partir de estos métodos. Son necesarios métodos de modelación y diseños de investigación alternativos –por ejemplo, recabar datos experimentales con medición fiable de síntomas en el curso del tiempo– para hacer inferencias causales sobre relaciones entre síntomas, y por tanto alcanzar los objetivos de la estrategia de redes en psicopatología. En última instancia, aún no está claro que se puede concluir de manera significativa de la literatura de redes existente con respecto a inicio, mantenimiento o tratamiento de los trastornos mentales.

Miriam K. Forbes¹, Aidan G.C. Wright², Kristian E. Markon³, Robert F. Krueger⁴

¹Centre for Emotional Health, Department of Psychology, Macquarie University, Sydney, NSW, Australia; ²Department of Psychology, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA; ³Department of Psychological and Brain Sciences, University of Iowa, Iowa City, IA, USA; ⁴Department of Psychology, University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA

Este estudio fue respaldado en parte por el US National Institutes of Health (apoyos económicos L30 MH101760 R01AG053217, AA025689 y U19AG051426), la Fundación Templeton y una beca para investigación de Macquarie University.

1. Borsboom D. *World Psychiatry* 2017;16:5-13.
2. Diaconis P. In: Hoaglin D, Mosteller F, Tukey J (eds). *Exploring data tables, trends, and shapes*. New York: Wiley, 1985.
3. Molenaar PCM. *Measurement* 2004;2:201-8.
4. Borsboom D, Cramer AO. *Annu Rev Clin Psychol* 2013;9:91-121.
5. Forbes MK, Wright AGC, Markon KE et al. *J Abnorm Psychol* 2017;126:969-8.
6. Forbes MK, Wright AGC, Markon KE et al. *Multivariate Behav Res* (in press).
7. Borsboom D, Robinaugh DJ, The Psychosystems Group et al. *World Psychiatry* 2018;17:143-4.
8. Forbes MK, Wright AGC, Markon KE et al. *J Abnorm Psychol* 2017;126:1011-6.
9. Borsboom D, Fried EI, Epskamp S et al. *J Abnorm Psychol* 2017;126:989-99.

DOI:10.1002/wps.20659

(Forbes MK, Wright AGC, Markon KE, Krueger RF. The network approach to psychopathology: promise versus reality. World Psychiatry 2019;18:272-273)

Rehabilitación cognitiva para enfermedades mentales graves: situación actual y direcciones futuras

Después de más de 20 años de estudios que analizan los métodos, la eficacia y la efectividad de la rehabilitación cognitiva para enfermedades mentales graves, este tratamiento se reconoce como basado en la evidencia para la esquizofrenia y está surgiendo en la práctica clínica.

Al igual que con todas las intervenciones conductuales, este periodo de desarrollo no ha estado exento de críticas, fracasos de estudios y problemas prácticos sobre su implementación. Innovaciones recientes en la rehabilitación cognitiva se han centrado en refinar técnicas de tratamiento, ampliar su aplicación en la esquizofrenia a otras enfermedades mentales graves, personalizar tratamiento y aumentar la probabilidad de transferirlo al funcionamiento cotidiano.

El Grupo de Trabajo de Expertos en Rehabilitación Cognitiva define la rehabilitación cognitiva como una "intervención de aleccionamiento conductual que se dirige a la disfunción cognitiva (atención, memoria, función ejecutiva, cognición social o metacognición), utilizando principios científicos de aprendizaje, con el objetivo final de mejorar los resultados funcionales. Su eficacia mejora cuando se proporciona en un contexto (formal o informal) que proporciona apoyo y oportunidad para la ampliación al funcionamiento cotidiano".

Se dispone varios métodos diferentes para la rehabilitación cognitiva. Las características centrales consisten en utilizar técnicas de aleccionamiento cognitivo, típicamente computarizadas para mejorar la neuroplasticidad; desarrollo guiado por terapeuta y refinamiento de estrategias para la resolución de problemas que se puedan utilizar durante el aleccionamiento cognitivo y en la vida cotidiana; y facilitar la transferencia de los beneficios cognitivos y nuevas estrategias a la vida cotidiana.

Se ha demostrado de manera confiable que las magnitudes de efecto son medianas para las mejoras cognitivas¹. Cuando se incluye terapeutas y un contexto para el desarrollo de habilidades de vida (como la rehabilitación vocacional, y el aleccionamiento en habilidades sociales), los efectos sobre el funcionamiento son medianos a grandes¹.

Los enfoques aliados que por lo general no se consideran terapia de rehabilitación cognitiva son aleccionamiento cognitivo (que a menudo utiliza solo el aleccionamiento independiente basado en computadora) y técnicas compensadoras que no se centran en mejorar la cognición sino más bien en modificar el entorno, de manera que las disfunciones cognitivas persistentes produzcan menos discapacidad.

Aunque la evidencia para la rehabilitación cognitiva es clara, hay varios factores dentro y entre los diagnósticos que podrían ayudar a guiar el desarrollo continuado de este tratamiento. Problemas transdiagnósticos como anhedonia, atribuciones negativas sobre capacidades cognitivas y acceso reducido a un ecosistema cognitivamente enriquecedor, probablemente interfieren en la eficacia y la efectividad del tratamiento, pero no suelen estar explícitamente entrelazados entre los procedimientos de tratamiento.

Estas características también nos ayudan a comprender que la rehabilitación cognitiva no es simplemente aleccionamiento cerebral proporcionado por una computadora, sino un tratamiento que tendrá más éxito cuando los terapeutas apliquen el conocimiento de la disfunción cognitiva y habilidades de las técnicas de tratamiento cognitivo y conductual.

Una escasa motivación es una característica fundamental de enfermedades mentales graves y un predictor robusto de la participación en psicoterapia². El análisis de las estadísticas de reclutamiento y retención en los estudios sobre rehabilitación cognitiva revela un patrón de dificultad con la participación que es similar a los problemas que se afrontan en otras psicoterapias, con tasas de deserción de hasta el 50% y bajo cumplimiento de las tareas. Abordar los efectos de la anhedonia será decisivo para la implementación satisfactoria de la rehabilitación cognitiva. Investigación reciente ha revelado que la programación determinada por pacientes³ y las entrevistas motivacionales⁴ pueden mejorar los resultados y la participación.

Además de los problemas motivacionales, las creencias negativas centrales sobre la capacidad cognitiva probablemente se manifiestan dentro del entorno de rehabilitación cognitiva y pueden servir para suprimir efectos del tratamiento. Las personas con enfermedades mentales graves tienden a subestimar sus capacidades cognitivas y funcionales, lo que las induce a evitar actividades cognitivamente difíciles durante el tratamiento y en la vida cotidiana. En el entorno de tratamiento de rehabilitación cognitiva, un terapeuta se ve entonces en la necesidad de desempeñar un papel clave en reorientar al paciente en el objetivo de abordar las dificultades cognitivas. En la investigación actual se están examinando, en estudios de ensayos experimentales y de tratamiento, las técnicas ideales para abordar creencias negativas sobre capacidades cognitivas, atribuciones de cómo estas capacidades pueden ser útiles en la vida cotidiana y motivar a los pacientes para hacer frente a las dificultades cognitivas.

El objetivo final de lograr transferir las mejoras cognitivas a las habilidades y los resultados en la vida cotidiana es difícil para muchas personas con enfermedades mentales que han vivido por largos periodos en un ecosistema que no estimula lo suficiente lo cognitivo. Esto representa un problema de medición y tratamiento, pues el cambio conductual a menudo se queda rezagado con respecto a efectos de tratamiento más proximales, y el entorno social, vocacional y doméstico del paciente podría no presentar oportunidades ideales para el enriquecimiento cognitivo. En consecuencia, será decisivo para los estudios de rehabilitación cognitiva medir el cambio en los desenlaces funcionales que sea contextualizado dentro del entorno del paciente y continuar examinando el cambio en la conducta a largo plazo.

Desde una perspectiva de tratamiento, los futuros refuerzos para la rehabilitación cognitiva examinan como vincular los cambios cognitivos con el funcionamiento en la vida cotidiana. Para pacientes con dificultades en la memoria y la abstracción, podría ser insuficiente basarse solo en la descripción de cómo vincular lo que se aprende durante el tratamiento y recordarlo en un futuro en torno nuevo.

En conjunto, estos hallazgos apuntan hacia la posibilidad de incorporar principios de las terapias cognitivo-conductuales más tradicionales en la rehabilitación cognitiva. Uno de tales programas, Rehabilitación Cognitiva Basada en Acción, utiliza establecimiento de objetivos, activación de la conducta (con un interés en abordar las dificultades cognitivas que el paciente suele evitar) y juegos de roles para demostrar cómo se utilizan nuevas estrategias cognitivas con tareas de la vida real. Incorporar estas técnicas conduce a mejores resultados en cuanto a retención y funcionamiento⁵.

Además de complementar nuestros procedimientos de tratamiento, un área más decisiva para más trabajo tanto en entornos de investigación como clínicos es examinar cómo las técnicas de tratamiento complementario, continuado o intermitente afectan la perdurabilidad de los efectos. Más que efectos inmediatos sostenidos, muchos estudios de rehabilitación cognitiva recientes han comunicado un “efecto durmiente”, con mayores mejoras en el funcionamiento cotidiano en los meses subsiguientes al final del tratamiento^{5,6}. Sin embargo, como es típico de los estudios clínicos, estos periodos de seguimiento son relativamente breves con respecto a lo que a menudo vemos como problemas de por vida con el funcionamiento en estos trastornos.

A medida que continúe creciendo el campo, con varios programas de tratamiento disponibles, se ha de alentar a quienes toman las decisiones en la atención a la salud y deseen llevar la rehabilitación cognitiva a la clínica aclarándoles que, aunque este tratamiento exige formación y tiempo personal, el análisis de costo-beneficio es favorable. Estudios sobre rehabilitación cognitiva sistemática han informado acerca de cómo este intercambio afecta la calidad de vida y la carga económica asociada a la alteración cognitiva, con evidencia que respalda tasas más altas de empleo⁷, reducción del estrés en el trabajo⁵ y menos necesidad del tratamiento institucional^{8,9}.

El intercambio será muy importante de analizar ya que incluso la rehabilitación cognitiva breve de baja intensidad demuestra efectos positivos sobre la cognición y el funcionamiento⁶, pero casi todos los estudios que muestran mayores efectos sobre el funcionamiento que son perdurables incluyen un rol sustancial de los terapeutas en un entorno más intensivo de tratamiento^{1,5}.

El estado de la rehabilitación cognitiva se ha desplazado desde “funciona” a “qué funciona mejor para quién” en enfermedades mentales graves. Personalizar el tratamiento en el uso clínico cotidiano continuará beneficiándose de más estudios experimentales para explorar el rol de los mecanismos aquí mencionados así como el análisis de series de datos más grandes, lo que incluye reservas de datos existentes y proyectos prospectivos de múltiples centros, a fin de examinar efectos mediadores y moderadores.

Se ha estimular la implementación en los contextos clínicos mediante el análisis de costo-beneficio de la rehabilitación cognitiva, el único tratamiento en nuestro arsenal que de manera fiable intensifica el predictor más potente de la discapacidad funcional: la alteración cognitiva.

Christopher R. Bowie

Department of Psychology, Queen’s University, Kingston, Ontario, Canada.

1. Wykes T, Huddy V, Cellard C et al. *Am J Psychiatry* 2011;168:472-85.
2. Forbes EE, Olinio TM, Ryan ND et al. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2010; 10:107-18.
3. Medalia A, Choi J. *Neuropsychol Rev* 2009;19:353-64.
4. Fiszdon JM, Kurtz MM, Choi J et al. *Schizophr Bull* 2015;42:327-34.
5. Bowie CR, Grossman M, Gupta M et al. *Psychiatr Rehabil J* 2017;40:53-60.
6. Best MW, Milanovic M, Iftene F et al. *Am J Psychiatry* 2019;176:297-306.
7. McGurk SR, Mueser KT, Xie H et al. *Schizophr Res* 2016;175:48-56.
8. O’Reilly K, Donohoe G, O’Sullivan D et al. *BMC Psychiatry* 2019;19:27.
9. Garrido G, Penadés R, Barrios M et al. *Psychiatry Res* 2017;254:198-204.

DOI:10.1002/wps.20660

(Bowie CR. Cognitive remediation for severe mental illness: state of the field and future directions. World Psychiatry 2019;18:274-275)

Objetivos y resultados de psicoterapias para trastornos mentales: un panorama general

Pim Cuijpers

Department of Clinical, Neuro and Developmental Psychology Amsterdam Public Health Research Institute, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands

Todavía no está claro qué son los trastornos mentales y cuáles son las trayectorias causales que conducen a ellos. Esto dificulta determinar cuáles deberían ser los objetivos y resultados de las psicoterapias. En este artículo se describen los principales tipos de objetivos y resultados de las psicoterapias, y se expone un panorama general breve de algunos de los principales resultados de la investigación sobre estos tipos. Estos comprenden reducción de síntomas, objetivos y resultados personales desde la perspectiva del paciente, mejora de la calidad de vida, resultados intermedios dependiendo del modelo teórico del terapeuta, los desenlaces negativos que hay que evitar y los resultados económicos. En congruencia con la dominancia de los sistemas del DSM y la ICD para diagnósticos, casi toda la investigación se ha centrado en la reducción de síntomas. Esta considerable cantidad de investigación, con centenares de estudios aleatorizados, ha demostrado que se dispone de psicoterapias eficaces para la mayor parte de los trastornos mentales. Asimismo, se dispone de investigación que muestra que las psicoterapias pueden mejorar la calidad de vida en casi todos los trastornos mentales. Sin embargo, se cuenta con relativamente escasa información sobre los resultados percibidos por el paciente, resultados intermedios, desenlaces negativos y resultados económicos. Pacientes, familiares, terapeutas, empleadores, proveedores de asistencia médica y la sociedad en general tienen sus propias perspectivas de los objetivos y resultados de las psicoterapias. La perspectiva de los pacientes debería tener más prioridad en investigación, y es muy necesario estandarizar criterios de valoración en los estudios.

Palabras clave: Psicoterapias, resultados, objetivos, reducción de síntomas, calidad de vida, resultados definidos por paciente, resultados intermedios, terapia cognitiva conductual

(Cuijpers P. *Targets and outcomes of psychotherapies for mental disorders: an overview. World Psychiatry 2019;18:276-285*)

Los trastornos mentales son uno de los problemas de salud pública más importantes de estos tiempos^{1,2}. Centenares de millones de personas en todo el mundo los padecen y estos trastornos conllevan sufrimiento personal grave por los pacientes y sus familiares, considerable transmisión transgeneracional³⁻⁵, enormes costos económicos⁶ y un incremento de la morbilidad física y la mortalidad^{7,8}.

Sin embargo, todavía no está claro lo que son exactamente estos trastornos. No se dispone de pruebas objetivas o parámetros para establecer si existe un trastorno mental, ni tampoco hay umbrales claros para determinar cuándo un paciente tiene un trastorno y cuándo no. Los sistemas dominantes para clasificar y definir los trastornos mentales en las últimas décadas han sido el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM) y la Clasificación Internacional de las Enfermedades (ICD). Aunque la mayor parte de la investigación sobre trastornos mentales en las últimas décadas se ha realizado utilizando las diferentes versiones de estos sistemas, son criticados ampliamente.

Por ejemplo, existe evidencia de que casi todos los trastornos mentales no deberían considerarse como entidades separadas, sino más bien como fenómenos que consisten en dimensiones, en las cuales algunas personas tienen puntuaciones altas y otras, bajas⁹⁻¹¹. Además, altos niveles de comorbilidad son más la regla que la excepción¹². Hay quienes

argumentan que las categorías diagnósticas del DSM y la ICD tienen poca validez¹³. Los tratamientos tampoco suelen ser eficaces en solo un trastorno sino en varios trastornos diferentes, por ejemplo, la farmacoterapia en trastornos afectivos y por ansiedad, y la terapia cognitiva conductual (CBT) en casi todos los trastornos mentales¹².

Por tanto, si realmente aun no sabemos qué son estos trastornos y cómo debieran definirse, ¿cuáles deberían ser los objetivos de los tratamientos y cómo podemos medir sus resultados? El objetivo general de los tratamientos desde luego es lograr que los pacientes mejoren o ayudarlos a hacer frente a sus problemas. Sin embargo, no está claro qué es lo que esto significa exactamente y cuándo se puede considerar que se ha logrado. No solo porque la naturaleza y las causas de los trastornos no están claras, sino también porque depende de si se pide al paciente, al profesional clínico, a los familiares del paciente, a las compañías de seguros médicos o a la sociedad en general que respondan esta pregunta.

Este artículo se enfoca en los objetivos y los resultados de las psicoterapias. Definimos los objetivos de una terapia como qué debería tratarse de lograr durante el proceso. Los desenlaces son los resultados de un tratamiento. Dado que los objetivos y los resultados están muy entrelazados, los consideraremos juntos en esta exposición, y a menudo utilizamos el término “resultado”

si bien nos referimos al concepto más amplio que también incluye objetivos.

Distinguimos diferentes tipos de resultados: reducción de síntomas, que es el interés de la mayor parte de la investigación de resultados en psicoterapia; resultados definidos por el paciente; mejora en la calidad de vida; resultados intermedios con base en el modelo teórico y premisas del terapeuta; desenlaces negativos que hay que evitar; y resultados económicos. En la Tabla 1 se presenta un resumen de los tipos de resultados, la investigación disponible sobre estos desenlaces, los resultados obtenidos y la situación general de la investigación.

REDUCCIÓN DE SÍNTOMAS COMO RESULTADO DE PSICOTERAPIAS

La reducción de síntomas puede verse como el objetivo y resultado principal de las psicoterapias. La reducción de síntomas no solo es con mucho el interés más común de la investigación de resultados, sobre todo de estudios aleatorizados, sino estudios cualitativos también muestran que es uno de los resultados más importantes desde la perspectiva de los pacientes (aunque ciertamente no el único)¹⁴. Además de investigadores y pacientes, la reducción de síntomas también es un resultado principal para otros interesados, entre ellos, terapeutas, aunque esto depende del modelo al que se adhieran.

Tabla 1 Resumen de principales objetivos y resultados de las psicoterapias para trastornos mentales

Tipo de objetivo y resultado	Investigación	Resultados	Situación de la investigación
Reducción de síntomas	Analizada en centenares de estudios aleatorizados de muchos tipos de psicoterapia para todos los trastornos mentales importantes	Existen terapias eficaces para la mayoría de los trastornos mentales a corto plazo Los efectos probablemente se sobreestiman debido a sesgo de publicación, baja calidad de estudio, falta de enmascaramiento Amplia variedad de parámetros	La mayor parte de la investigación sobre efectos de la psicoterapia se centra en la reducción de síntomas
Objetivos y resultados definidos por paciente	Indicadores idiográficos de los principales problemas según los experimentan los pacientes, como Manifestaciones Elegidas como Objetivo, Cuestionario Personal Simplificado y Problemas Principales de Jóvenes	Estas medidas se utilizan más ampliamente en atención sistemática	Investigación sistemática limitada disponible
	Investigación de la calidad sobre los objetivos y resultados personales de psicoterapia	Efecto útil de terapias: concientización, introspección, autocomprensión, cambio conductual, solución de problemas, empoderamiento, alivio, mejor comprensión de sentimientos	Investigación sistemática limitada disponible
Calidad de vida y objetivos y resultados relacionados	Estudiados como una variable (secundaria) en estudios aleatorizados	Se han encontrado efectos significativos de las terapias en la calidad de vida para depresión, trastornos de la conducta alimentaria y trastornos por ansiedad, pero no esquizofrenia	Relativamente bien estudiados pero claramente se necesita más investigación
Resultados intermedios: mediadores y mecanismos de acción	Cada escuela de psicoterapia tiene su propio modelo teórico para explicar cómo funciona la terapia	No se han establecido bien mediadores y mecanismos de trabajo para cualquier tratamiento, debido a problemas metodológicos	Se dispone de investigación sistemática limitada
Resultados negativos	Se han convertido en el interés de la investigación apenas recientemente	Investigación preliminar indica que el agravamiento de las psicoterapias es menor que en las condiciones de control No se han analizado en forma sistemática varios tipos de efectos negativos Metanálisis de datos de pacientes individuales son una estrategia prometedora	Se dispone de escasa investigación sistemática
Resultados económicos	Los estudios incluyen análisis de costo-utilidad y costo-efectividad	Para casi todos los trastornos mentales no se dispone de uno o más estudios de psicoterapias Se dispone de algunos estudios más para terapia cognitiva conductual en la depresión	Se dispone de escasa investigación sistemática

Los centenares de estudios aleatorizados que han analizado los efectos de psicoterapias para trastornos mentales en su mayor parte se han centrado en la reducción de síntomas como variable principal. En la Tabla 2, se presentan los resultados de algunos metanálisis recientes de psicoterapias (principalmente CBT) en que se comparan con condiciones de control para la mayor parte de los trastornos mentales importantes. Para cada trastorno, se presentan tres de los metanálisis más grandes publicados en los últimos cinco años, y se resumen el tipo de intervención, formato de la intervención (grupo individual, autoayuda con guía o sin guía) y el tipo de grupo de control. También se señala el número de estudios incluidos en cada metanálisis, la magnitud de efecto (diferencia de medias estandarizada), el nivel de heterogeneidad en porcentajes (I^2), y si fue un metanálisis habitual o en redes.

Las magnitudes de efecto para depresión, trastornos por ansiedad (trastorno por ansiedad social, trastorno por pánico, trastorno por ansiedad generalizada), trastorno

por estrés postraumático y trastorno obsesivo-compulsivo son moderadas a considerables y la mayor parte de las magnitudes de efecto fluctúa de 0,5 a 1,5. Las magnitudes de efecto para trastornos psicóticos y bipolares son un poco más pequeñas, pero esto también puede estar relacionado con el hecho de que las condiciones de control suelen consistir en tratamiento usual, el cual en estos trastornos significa que la mayoría de estos pacientes recibe tratamiento farmacológico intensivo.

Estos hallazgos claramente respaldan la premisa de que por lo menos algunas psicoterapias tienen efectos importantes en casi todos los trastornos mentales cuando se considera la reducción de los síntomas como resultado principal. Sin embargo, estos hallazgos se han criticado por ser demasiado optimistas, a causa de sesgo de publicación³³⁻³⁵, baja calidad y validez de muchos estudios^{15,36} y problemas como “lealtad del investigador”³⁷, es decir, “la creencia en la superioridad de una intervención y la validez superior de la teoría de cambio que se asocia

con el tratamiento”³⁸. Casi toda la investigación también estuvo dirigida a corto plazo, y se desconocen en gran parte los efectos a más largo plazo. Además, hay indicios de que un tipo de condición de control, es decir, lista de espera, puede subestimar el efecto de una terapia^{39,40}.

Un problema importante en el análisis de los efectos de las psicoterapias sobre síntomas es que los instrumentos que miden el cambio son muy variables. Por ejemplo, identificamos 310 estudios aleatorizados en que se comparan psicoterapias con una condición de control en personas con depresión¹⁵. Aunque el Inventario de Depresión de Beck (BDI)⁴¹ y la Escala de Hamilton para Evaluación de la Depresión (HAMD)⁴² fueron los instrumentos más utilizados, hubo más de treinta instrumentos adicionales que midieron el efecto de psicoterapias sobre síntomas depresivos. Como una comparación, en un metanálisis reciente de más de 500 estudios aleatorizados de farmacoterapia para depresión, en 89% se utilizó la HAMD como el criterio principal de valoración⁴³.

Tabla 2 Metanálisis de estudios aleatorizados en que se analizan los efectos de las psicoterapias en comparación con condiciones de control

	Intervención	Formato	Comparación	N de estudios	SMD	IC 95%	I²	Tipo
Depresión								
	Cuijpers et al ¹⁵	Cualquier terapia	Individual/grupo/autoayuda guiada	Cualquier control	369	0.70	0.64-0.75	76 CMA
	Mohr et al ¹⁶	Cualquier terapia	Individual/grupo/autoayuda guiada	Cualquier control	188	0.54	0.45-0.64	82 CMA
	Cuijpers et al ¹⁷	CBT	Individual/grupo/autoayuda guiada	Cualquier control	94	0.71	0.62-0.79	57 CMA
Trastorno por ansiedad social								
	Cuijpers et al ¹⁸	CBT	Individual/grupo/autoayuda guiada	Lista de espera, tratamiento habitual, placebo en píldora	48	0.88	0.74-1.03	64 CMA
	Mayo-Wilson et al ¹⁹	CBT	Grupo	Lista de espera	28	0.92	0.51-1.33	NA NMA
	Barkowski et al ¹⁹	CBT	Grupo	Lista de espera	25	0.84	0.72-0.97	0 CMA
Trastorno por pánico								
	Cuijpers et al ¹⁸	CBT	Individual/grupo/autoayuda guiada	Lista de espera, tratamiento habitual, placebo en píldora	42	0.81	0.59-1.04	77 CMA
	Pompoli et al ²¹	CBT	Individual/grupo	Lista de espera	17	1.14	0.87-1.41	61 NMA
	Mayo-Wilson & Montgomery ²²	CBT	Autoayuda guiada/sin guía	Ningún tratamiento	21	0.62	0.45-0.79	23 CMA
Trastorno por ansiedad generalizada								
	Cuijpers et al ²³	Cualquier terapia	Individual/grupo/autoayuda guiada	Cualquier control inactivo	38	0.84	0.71-0.97	33 CMA
	Cuijpers et al ¹⁸	CBT	Individual/grupo/autoayuda guiada	Lista de espera, tratamiento habitual, placebo en píldora	31	0.80	0.67-0.93	33 CMA
	Mayo-Wilson & Montgomery ²²	CBT	Autoayuda guiada/sin guía	Ningún tratamiento	10	0.95	0.44-1.45	88 CMA
Trastorno por estrés postraumático								
	Bisson et al ²⁴	TF-CBT/exposición	Individual	Lista de espera, tratamiento habitual	28	1.62	1.21-2.03	89 CMA
	Bisson et al ²⁴	TF-CBT/exposición	Grupo	Lista de espera, tratamiento habitual	16	1.20	0.69-1.70	71 CMA
	Gerger et al ²⁵	CBT	Individual	Lista de espera	16	1.10	0.85-1.36	NA NMA
Trastorno obsesivo-compulsivo								
	Olatunji et al ²⁶	CBT	Individual/grupo	Lista de espera, placebo en píldora o psicológico	16	1.39	1.04-1.74	NA CMA
	Ost et al ²⁷	CBT	Individual/grupo	Lista de espera	15	1.31	1.08-1.55	37 CMA
	Ost et al ²⁷	CBT	Individual/grupo	Lista de espera, placebo en píldora o psicológico	8	1.33	0.91-1.76	72 CMA
Trastorno obsesivo-compulsivo								
	Velthorst et al ²⁸	CBT	Individual/grupo	Cualquier control	28	0.09	-0.03 to 0.21	63 CMA
	Burns et al ²⁹	CBT	Individual	Cualquier control	12	0.52	0.35-0.70	0 CMA
	Eichner & Berna ³⁰	Aleccionamiento metacognitivo	Individual/grupo	Cualquier control	11	0.34	0.15-0.53	3 CMA
Trastorno bipolar								
	Chatterton et al ³¹	Psicoeducación + CBT	Individual/grupo	Tratamiento habitual	16	0.58	-1.25 to 2.41	NA NMA
	Chatterton et al ²¹	Psicoeducación	Individual/grupo	Tratamiento habitual	12	0.14	-1.01 to 1.30	NA NMA
	Chiang et al ³²	CBT	Individual/grupo	Cualquier control	13	0.49	0.03-0.96	90 CMA

CBT, terapia cognitiva conductual; TF, enfocada en trauma; SMD, diferencia de medias estandarizada; CMA, metanálisis tradicional; NMA, metanálisis en red; NA, no disponible

De hecho, la variedad de instrumentos que miden una variable fue uno de los principales motivos por los que se introdujeron los metanálisis⁴⁴. En un metanálisis, el efecto medido con un instrumento se estandarizó en una "magnitud de efecto", a fin de combinarla con los efectos que utilizan otros instrumentos. Si todos los estudios empleasen el mismo criterio de valoración, no se necesitaría esta estandarización, pues sería posible simplemente calcular el beneficio de una intervención en cuanto a puntos exactos en ese parámetro.

Otro problema es si los síntomas debieran medirse a través de instrumentos autoadministrados o evaluados por el profesional clínico. Se podría suponer que los instrumentos evaluados por el profesional clínico proporcionan una mejor estimación de los efectos de una intervención, pues son aplicados por un observador independiente (sobre todo si el entrevistador tiene enmascaramiento con respecto a la condición de tratamiento). Por otra parte, los síntomas son experimentados por los pacientes, de manera que también se puede argumentar que los propios pacientes son los mejores evaluadores de sus problemas. Asimismo, hay indicaciones de que los resultados evaluados por pacientes son más conservadores que los evaluados por profesionales clínicos. En un metanálisis observamos que las magnitudes de efecto de los instrumentos autoadministrados eran significativamente más pequeñas que las medidas evaluadas por profesional clínico en los mismos estudios (magnitud de efecto diferencial de $g=0,20$)⁴⁵.

No existe un consenso con respecto a si la reducción de síntomas debiera o no debiera considerarse como el resultado principal de las psicoterapias. Terapeutas e investigadores de la práctica cognitiva y conductual respaldan la noción de que el cambio de síntomas es el resultado principal. Sin embargo, terapeutas de la práctica psicodinámica consideran como mucho más importante el cambio en la personalidad e intrapsíquico⁴⁶, aun cuando no se pueda medir muy bien. Para ellos, los síntomas son solo el resultado de estos problemas de personalidad e intrapsíquicos. Se presupone que no son el verdadero problema central, y que mejoran cuando se logra el cambio en la personalidad e intrapsíquico. Terapeutas de la práctica centrada en el cliente argumentarían que la autoactualización es el resultado principal de la terapia, y que los síntomas son solo uno de los factores detonantes por los que los pacientes buscan ayuda.

En algunos casos, un agravamiento de los síntomas puede incluso considerarse un desenlace positivo de la terapia⁴⁶. Por ejemplo, se ha aducido que el surgimiento de depresión durante la psicoterapia existencial podría ser un signo de que el paciente está en mucho mayor contacto con la realidad, lo cual, a su vez, motiva la urgencia de reevaluar prioridades⁴⁷.

El fuerte interés en la investigación sobre la reducción de síntomas en parte está relacionado con la amplia aceptación del DSM y la ICD, que han estado dominando el campo de la investigación de la salud mental en los últimos 50 años⁴⁸. Sin embargo, en años recientes está aumentando fuertemente la crítica a estos sistemas. De acuerdo con varios autores^{12,15,49}, el progreso en mejorar resultados de tratamientos de los trastornos mentales no está siendo satisfactorio, y para modificar esto, se necesitan nuevos sistemas que permitan comprender los trastornos mentales.

Uno de los nuevos proyectos más importantes que cuestionan la dominancia del DSM y la ICD es la iniciativa Criterios de Dominio de Investigación (RDoC) puesta en marcha por el US National Institute of Mental Health^{50,51}. La iniciativa RDoC no está basada en descripciones clínicas de trastornos, sino más bien considera esos trastornos desde un punto de vista de transferencia a la práctica¹². Comienza con las fundamentales funciones conductuales primarias del cerebro y los sistemas neurales que intervienen en la implementación de esas funciones. Son ejemplos los circuitos para el temor y la defensa, para la conducta apetitiva como aprender a predecir recompensa y dirigirse hacia ella, y para las funciones cognitivas como la memoria de trabajo¹². La iniciativa RDoC considera los trastornos mentales como disfunción de estos sistemas. A este momento, es prematuro afirmar si este nuevo enfoque realmente dará lugar a nuevos conocimientos con respecto a si funcionan las terapias y por cuál mecanismo.

OBJETIVOS DEFINIDOS POR EL PACIENTE Y RESULTADOS DE PSICOTERAPIAS

Un tipo completamente diferente de objetivos y resultados de las psicoterapias son los definidos por los propios pacientes. Estos suelen llegar al tratamiento no solo para obtener alivio de síntomas, sino también para abordar otros problemas personales, los cuales pueden consistir en regresar al trabajo, resolver problemas intrapersonales,

convertirse en un mejor progenitor o suspender las rencillas con su pareja o su jefe. Abordar estos problemas del paciente puede considerarse como uno de los principales objetivos del tratamiento^{52,53}.

Aunque estos problemas individuales no se han analizado de manera tan amplia como la reducción de síntomas, hay una prolongada tradición de investigación que se centra en ellos y que data de la década de 1960⁵⁴. Se han desarrollado varias medidas estandarizadas para analizar los objetivos y resultados que son relevantes desde la perspectiva del paciente. En este contexto, es relevante la diferencia entre criterios de valoración nomotéticos e idiopáticos. La mayor parte de los criterios de valoración son nomotéticos, lo que significa que algunos aspectos del mismo son comunes a todas las personas en grados variables, y que el propósito de parámetro es determinar la calificación de un paciente en esta dimensión⁵⁵. Por otra parte, los criterios de valoración idiográficos se basan en manifestaciones y puntos de vista singulares del paciente. Para los objetivos y resultados de terapias definidos por el paciente, los criterios de valoración idiográficos son desde luego más relevantes.

El más antiguo de estos enfoques probablemente es el de Síntomas Elegidos como Objetivo⁵⁴. En esta estrategia, el paciente describe tres manifestaciones elegidas como objetivo en una entrevista clínica y para cada una de ellas, el terapeuta y el paciente evalúan cuán importante es el problema. Después del tratamiento, al paciente lo mismo que al terapeuta se les pide que indiquen en una escala de 5 puntos qué tanto ha mejorado cada uno de esos problemas.

Otros criterios de valoración generados por el paciente son los PSYCHLOPS (Psychological Outcome Profiles - Perfiles de resultados psicológicos)⁵⁶, el Cuestionario Personal Simplificado⁵⁷, y en el campo de la salud mental del niño y el adolescente los Problemas Principales de Jóvenes⁵⁸. Estos instrumentos tienen diferencias en lo referente a preguntas, posibles respuestas y el momento en que se evalúan. Sin embargo, la idea general es muy equivalente a la de Manifestaciones Elegidas como Objetivo, en el sentido de que el paciente indica cuáles problemas son importantes, en qué grado es afectado por ellos y la mejora durante el tratamiento. Estos indicadores difieren entre sí por lo que respecta a fiabilidad y validez⁵⁵, pero se ha visto que todos son útiles como una herramienta clínica.

La evaluación de estos objetivos y resultados definidos por paciente puede ser útil

en la práctica clínica de varias maneras⁵⁹, como especificar mejor problemas identificados mediante parámetros estandarizados, centrar la atención del terapeuta en estos problemas y aumentar la influencia de los pacientes en la estructuración del programa de terapia.

También se dispone de alguna investigación cualitativa en que se analizan los objetivos y resultados personales de las psicoterapias, aunque la mayor parte de esta investigación se ha llevado a cabo en muestras pequeñas y selectivas⁴⁶. Los estudios incluyeron pacientes que reciben diferentes tipos de terapia, y no apuntan a tipos claros y uniformes de objetivos y resultados que puedan aplicarse en los pacientes. Gran parte de esta investigación indica que lo importante para los pacientes en terapia depende de lo que necesiten en esa etapa de sus vidas⁵⁹.

En un estudio en un pequeño grupo de pacientes se utilizaron entrevistas cualitativas detalladas¹⁴, y se hallaron cuatro categorías de resultados que eran más importantes para los pacientes: a) establecer nuevas formas de relacionarse con otros; b) reducir síntomas o cambiar patrones de conducta que solían ocasionar sufrimiento; c) mejorar la comprensión y la introspección por el paciente; y d) aceptarse y valorarse a sí mismo.

Otro estudio más reciente tuvo como objetivo integrar los resultados de investigación cualitativa sobre efectos útiles de las psicoterapias^{60,61}. Se identificaron varias categorías de efectos útiles, tales como concienciación, introspección y comprensión de sí mismo, cambios en la conducta y solución de problemas, empoderamiento, alivio y mejor comprensión de los sentimientos.

CALIDAD DE VIDA Y OBJETIVOS Y RESULTADOS RELACIONADOS

Hay un consenso creciente de que estudios de psicoterapias y otros tratamientos de los trastornos mentales no solo deberían centrarse en síntomas de trastornos como objetivos y resultados, sino también considerar el concepto más general de la calidad de vida⁶². No obstante, no está claro lo que significa exactamente calidad de vida. Puede verse como un constructo multidimensional que abarca dimensiones físicas, psicológicas y sociales de la salud⁶³. Comprende una gama de dominios de vida que abarcan relaciones sociales, capacidades físicas, funcionamiento con salud mental, funcionamiento de roles y participación en actividades cotidianas⁶⁴.

En casi todos los estudios de resultados de psicoterapias, la calidad de vida se mide mediante instrumentos autoadministrados. Existe considerable investigación sobre los efectos de las psicoterapias en la calidad de vida autonotificada para casi todos los trastornos mentales. En la Tabla 3 se resumen los resultados de algunos de los metanálisis más importantes. Se identificaron efectos significativos de las psicoterapias en la calidad de vida para depresión, trastornos de la conducta alimentaria y trastornos por ansiedad, en comparación con las condiciones de control. No se observaron efectos significativos para esquizofrenia.

La calidad de vida también engloba aspectos más concretos como nivel de ingresos, empleo y tipo de vivienda. Se dispone de muchas intervenciones para pacientes con trastornos mentales cuyo objetivo, por ejemplo, es ayudarlos a obtener empleo, o apoyarlos con alojamiento^{69,70}. Sin embargo, estas intervenciones están fuera del campo de la psicoterapia.

Hay alguna investigación en que se examinan los efectos de psicoterapias en aspectos más amplios de la calidad de vida. Por ejemplo, algunos metanálisis mostraron que las psicoterapias para depresión no solo tienen un efecto significativo sobre síntomas depresivos, sino también en el apoyo social ($g=0,38$; IC del 95% [IC 95%]: 0,29-0,48)⁷¹ y el funcionamiento social ($g=0,46$; IC 95%: 0,32-0,60)⁷². También un pequeño metanálisis muestra indicios de que la psicoterapia para madres deprimidas puede dar lugar a mejor funcionamiento parental ($g=0,67$; IC 95%: 0,30-1,04), mejores interacciones madre-niño ($g=0,35$; IC 95%: 0,17-0,52) y mejor salud mental de los niños ($g=0,40$; IC 95%: 0,22-0,59)⁷³. En estos metanálisis, por lo general se encontró una fuerte asociación entre efectos de los trastornos mentales y aspectos de la calidad de vida.

DESENLACES INTERMEDIOS: MEDIADORES Y MECANISMOS OPERATIVOS

Aunque la mayor parte de la investigación sobre psicoterapias se ha centrado en síntomas de trastornos como resultado, los psicoterapeutas de diferentes escuelas tienen puntos de vista muy diversos con respecto a cómo se han logrado estas mejoras. Cada tipo de terapia tiene su propio modelo teórico acerca de cómo se desencadena el cambio en un paciente. Desde una perspectiva de investigación, la CBT está dominando el campo, y con mucho, la mayoría

de los estudios aleatorizados se centra en este tipo de terapia.

La CBT se enfoca en modificar sesgos en el pensamiento que se postulan como causa de los trastornos mentales, y los terapeutas de CBT presuponen que, cuando tienen éxito en modificar estos sesgos, la terapia tiene éxito y los síntomas se eliminan.

Sin embargo, la evidencia que respalda el cambio en estos sesgos como un mediador de CBT no es muy sólida. Gran parte de la investigación en este campo se ha llevado a cabo en la depresión. Un metanálisis de 36 estudios aleatorizados de CBT para depresión mostró que el pensamiento disfuncional efectivamente cambia como resultado de esa terapia⁷⁴. Sin embargo, también se modificó con otras terapias que no están dirigidas específicamente al pensamiento disfuncional, y no existe una diferencia clara entre CBT y estas otras terapias. Por consiguiente, es posible que el pensamiento disfuncional pueda verse mejor como una manifestación de la depresión que mejora cuando mejora esta, y no como un mediador o parte central del mecanismo de acción de la CBT. Por consiguiente, no hay evidencia que indique que cambiar los sesgos cognitivos debería realmente considerarse como un objetivo o resultado de psicoterapia individual.

Una categoría importante de psicoterapias, las psicodinámicas, presupone que los trastornos mentales están relacionados con la calidad de las relaciones de apego de la persona en su vida temprana⁷⁵, y con experiencias significativas en la infancia que pueden haberse acompañado de frustración, vergüenza, pérdida, desesperanza, tristeza o culpa⁷⁶. Esas experiencias durante las etapas de desarrollo conforman la personalidad y generan la vulnerabilidad a los trastornos mentales a una edad subsiguiente. Los síntomas de trastornos mentales no se ven como el centro del problema, sino como una consecuencia de problemas de la personalidad más amplios. Por consiguiente, las terapias no están dirigidas a los síntomas sino a resolver problemas interpersonales más profundos. Se presupone que funcionan a través de la reducción de conflictos inconscientes⁷⁷.

Hay cierto debate en torno a si los problemas inconscientes pueden o no medirse en forma empírica^{77,78}. Aunque no hay motivo por el cual no se pudieran analizar como un mecanismo de cambio en las terapias psicodinámicas, se dispone de muy poca investigación sobre estos mediadores o mecanismos.

Un tercer modelo teórico acerca de cómo operan las psicoterapias es el de «factores

comunes»^{53,79-81}. En este modelo, se presupone que las psicoterapias no funcionan a través de las técnicas específicas que se emplean, sino de factores que son comunes a todos los tipos de terapias. La relación entre paciente y terapeuta es un factor común importante, pero también la esperanza y las expectativas de que el problema se resolverá (a través de la fundamentación proporcionada por el terapeuta sobre cuáles son las causas del problema y cómo se pueden resolver). Así que, de acuerdo con este modelo, el desarrollo de una relación eficaz con el paciente es un objetivo necesario de la terapia.

El principal problema con los objetivos y metas intermedios de las psicoterapias es que estudios aleatorizados pueden demostrar que una terapia funciona, pero es mucho más complicado demostrar cómo lo hace⁸¹⁻⁸³. La investigación sobre mecanismos de acción y mediadores hasta la fecha ha sido siempre correlativa: a fin de establecer que un mediador es realmente un factor causal en el proceso del restablecimiento, los estudios solo tienen que demostrar que el resultado lo mismo que el mediador mejora, pero también estas mejoras se asocian entre sí. Además de esto, tiene que demostrarse una relación temporal (el cambio en el mediador viene antes del cambio en el resultado), se tiene que documentar una asociación dosis-respuesta (cambio más potente en el mediador se asocia con cambio más potente en el resultado), y tiene que proporcionarse evidencia de que ninguna tercera variable produce cambio en el mediador y en resultado. Y aun cuando todo esto se demuestre, se necesita investigación experimental de apoyo y un fuerte modelo teórico para establecer la convicción de que una variable puede en efecto ser un verdadero mediador.

En la actualidad, no hay factores (comunes o específicos) que cumplan estos crite-

rios y por tanto puede considerarse un mecanismo de acción empíricamente validado. Como lo argumenta Kazdin⁸³, “después de décadas de investigación en psicoterapia, no podemos proporcionar una explicación basada en evidencia de cómo y por qué incluso nuestras intervenciones mejor estudiadas producen cambio”. Esto significa que las psicoterapias pueden tener objetivos y resultados intermedios, pero no hay evidencia de que estos objetivos y resultados tengan de hecho un efecto sobre los problemas de salud mental.

RESULTADOS NEGATIVOS

“Primero no hacer daño” es un precepto importante en todas las intervenciones biomédicas⁸⁴. Los efectos negativos son un tipo específico de objetivos y resultados, en el sentido de que se han de evitar en vez de lograr. Aunque durante varias décadas se ha descrito la importancia de efectos negativos de las psicoterapias^{85,86}, apenas recientemente esto está surgiendo como uno de los problemas principales a priorizar en investigación⁸⁷⁻⁹⁰. Por el momento, se puede decir que hay un consenso en el campo de la investigación de la psicoterapia de que los efectos negativos se deberían analizar mejor y que se han descuidado mucho en gran parte de esta investigación hasta ahora^{89,91}.

No está claro cómo deberían definirse los resultados negativos de las psicoterapias^{91,92}. Tipos importantes de resultados negativos son un aumento en el riesgo de agravamiento durante la terapia⁹⁰ y efectos adversos importantes⁹³. Sin embargo, hay muchos otros tipos de resultados negativos que se pudieran considerar⁹⁴. Por ejemplo, la falta de respuesta y la deserción también se pueden considerar como resultados negativos.

Existen varios ejemplos de las llamadas terapias “no convencionales” o potencialmente nocivas, como las técnicas de renacimiento, intervenciones para infundir miedo, indagación de estrés por incidente crítico y de memoria recuperada^{87,95}. Tales terapias se supone que tienen efectos negativos y se han de evitar por completo. Sin embargo, también pueden ocurrir efectos negativos en las psicoterapias basadas en evidencia. Aunque el nivel medio de síntomas puede mejorar con estas terapias más que con intervenciones de control, esto no significa que en algunos individuos la terapia no pueda tener efectos negativos.

La investigación sistemática de efectos negativos de las psicoterapias en su mayor parte es relativamente reciente. Un metanálisis tradicional de estudios controlados de psicoterapias para depresión mostró que solo un 6% de todos los estudios reportaban tasas de agravamiento⁹⁰. El cociente de riesgos (RR) combinado de agravamiento en los 18 estudios (23 comparaciones) que informaron estas tasas fue 0,39 (IC 95%: 0,27-0,57), lo que significa que pacientes de los grupos con psicoterapia tuvieron un 61% menos de probabilidades de agravarse que pacientes del grupo de control. Casi todos los estudios definieron el agravamiento de acuerdo con los criterios propuestos por Jacobson y Truax⁹⁶, que indican que los grados de psicopatología del paciente se han vuelto considerablemente peores y cumplen los criterios de un trastorno grave.

Metanálisis de datos de pacientes individuales (IPD) son más adecuados para analizar las tasas de agravamiento en estudios de psicoterapia. Estudios aleatorizados por lo general no tienen suficiente poder estadístico para detectar diferencias en tasas de agravamiento entre diferentes trastornos, pues estas tasas por lo general son bajas. En metanálisis de IPD, se recogen los datos

Tabla 3 Metanálisis de estudios aleatorizados en que se analizan los efectos de psicoterapias en comparación con condiciones de control sobre calidad de vida

Estudio	Trastorno	Tipo de terapia	Comparación	N de estudios	SMD	IC 95%	I ²
Linardon & Brennan ⁶⁵	Trastornos de la conducta alimentaria	CBT	Cualquier control	13	0.39	0.20-0.57	56
Laws et al ⁶⁶	Esquizofrenia	CBT	Cualquier control	10	0.04	-0.12 to 0.19	0
Hofmann et al ⁶⁷	Trastornos por ansiedad	CBT	Cualquier control	21	0.56	0.32-0.80	NA
Kolovos et al ⁶⁴	Depresión	Cualquier psicoterapia	Cualquier control	31	0.33	0.24-0.42	21
Kamenov et al ⁶⁸	Depresión	Psicoterapia	Farmacoterapia	8	0.05	-0.19 to 0.29	NA
		Psicoterapia	Psicoterapia + farmacoterapia	6	-0.36	-0.62 to -0.11	NA

CBT, terapia cognitiva conductual; SMD, diferencia de medias estandarizada; NA, no disponible

primarios de estudios individuales y se mezclan en una serie de datos. Dado que las series de datos suelen ser grandes, tienen suficiente potencia estadística para examinar eventos relativamente infrecuentes, como el agravamiento.

En un metanálisis de IPS, se incluyeron 16 estudios con 1.700 pacientes deprimidos en que se comparó CBT con medicación antidepresiva⁹⁷. Un 5% a un 7% de los pacientes mostraron algún deterioro (un aumento de 1 punto en la puntuación en HAMD o BDI), el 1% mostró deterioro fiable (aumento de más de 8 puntos en HAMD, o más de 9 puntos en el BDI) y 4%-5% mostró falta de respuesta extrema (una puntuación de 21 o más en HAMD después de tratamiento, o una puntuación en BDI de más de 31). No se encontró ninguna diferencia significativa entre CBT y medicación antidepresiva en cualquiera de estas tasas.

En otros dos metanálisis de IPD, se analizaron las tasas de deterioro en CBT y autoayuda con guía basada en Internet para depresión. En uno de ellos, se incluyeron datos de 18 estudios con 2.079 participantes⁹⁸. La tasa de agravamiento fiable fue del 3% en CBT y de un 8% en las condiciones de control (RR=0,47; IC 95%: 0,29-0,75). En el otro metanálisis, que se enfocó en CBT basada en Internet sin ningún apoyo humano, se incluyeron 13 estudios con 3.805 participantes, y se observó que un 6% de los participantes en las condiciones de CBT se agravaron, en comparación con un 9% en las condiciones de control (cociente de probabilidades, OR=0,62; IC 95%: 0,46-0,83)⁹⁹.

RESULTADOS ECONÓMICOS

En estudios económicos, los resultados de las terapias se suelen medir a través de análisis de costo-utilidad (CUA) o análisis de costo-efectividad (CEA)¹⁰⁰.

Para casi todos los trastornos mentales, se dispone de no más de uno o dos CEA o CUA de psicoterapias. Este es el caso para trastorno bipolar¹⁰¹, trastorno obsesivo-compulsivo¹⁰², trastorno por ansiedad social, trastorno por pánico, trastorno por estrés posttraumático^{100,103} y trastorno por ansiedad generalizada^{100,104}. Para la depresión se dispone de más estudios¹⁰⁵. Sin embargo, la mayor parte de estos estudios se enfocan en la CBT, mientras que para otras terapias hay muy poca investigación, en el mejor de los casos. La evidencia disponible indica que la CBT para la depresión es costo-efectiva en

comparación con la farmacoterapia a largo plazo¹⁰⁵.

Un número creciente de CEA y CUA se ha centrado en intervenciones implementadas en Internet, con alguna evidencia de que son más costo-efectivas en comparación con lista de espera, tratamiento habitual, terapia cognitiva conductual de grupo, control de atención o asesoramiento telefónico¹⁰⁶, aunque esto no está confirmado en todos los estudios¹⁰⁷.

DIFERENTES PERSPECTIVAS DE DIFERENTES INTERESADOS

En este artículo describimos los principales tipos de objetivos y resultados de psicoterapias. Sin embargo, ¿cuál es el objetivo o resultado más importante? Esto depende mucho de a quién se le pregunte. La mayor parte de la investigación de resultados se centra en síntomas de un trastorno mental. Sin embargo, como lo hemos señalado, los pacientes pueden no considerar la reducción de los síntomas como el único resultado o el más importante. Los terapeutas también tienen sus propias perspectivas sobre los objetivos y resultados de las terapias. Suelen trabajar en sistemas de salud en los que se supone que tratan el trastorno mental del paciente. Así que uno de los principales objetivos es reducir los síntomas del trastorno. Pero también desean ayudar al paciente a resolver sus problemas personales. Por otra parte, suelen trabajar en un modelo teórico, como el modelo cognitivo-conductual, el psicodinámico o el de "factor común", cada uno de los cuales tiene objetivos intermedios importantes.

Pero hay más interesados. Las compañías de seguro médico también tienen sus propios puntos de vista sobre cuáles deberían ser los objetivos y resultados de las terapias. Desean que la terapia sea eficaz, pero al costo económico más bajo. Las sociedades en general desean tratamientos que ayuden a pacientes individuales, pero también esperan que reduzcan la carga social de los trastornos mentales, por lo que respecta a costos económicos, aunque también de problemas causados en el dominio público, por ejemplo por pacientes con un trastorno de personalidad antisocial. Los familiares desean los mejores resultados para los pacientes, pero a menudo también tienen sus propios objetivos y resultados. Empleadores están muy interesados en lograr que los pacientes con trastornos mentales regresen a trabajar y sean tan productivos como lo eran antes que presentaran el trastorno.

Así que la pregunta de cuál es el objetivo más importante de una psicoterapia depende mucho más del interesado que se considere. En la actualidad, la mayor parte de la investigación está centrada en los síntomas de los trastornos mentales, pero se podría aducir fácilmente que los pacientes deberían tener una opinión más fuerte en decidir cuáles son los resultados más importantes. Los pacientes son los que padecen los trastornos mentales y, mientras no sepamos exactamente qué son estos trastornos o cuáles puedan ser sus causas, deberíamos basarnos en los que una persona sufre para decidir cuáles resultados deberían tener prioridad.

CONCLUSIONES

Todavía no está claro qué son los trastornos mentales y cuáles son las trayectorias causales que conducen a ellos. Esto dificulta decidir cuáles deberían ser los objetivos y resultados de las psicoterapias. En este artículo se describieron las diferentes perspectivas de este problema y los diferentes tipos de resultados.

Los sistemas del DSM y la ICA han dominado el campo de la investigación en las últimas décadas y han dado lugar a un fuerte enfoque en síntomas centrales de trastornos mentales como el principal resultado de las terapias. Sin embargo, hay una crítica creciente a los sistemas de DSM/ICD y, en congruencia con esto, cada vez más se plantea la interrogante de si los síntomas deberían ser el resultado central de las terapias. En este artículo se resalta que los pacientes a menudo tienen diferentes perspectivas en torno a los objetivos y resultados de las psicoterapias. La calidad de vida es uno de los tipos más generales de resultados que se está analizando en estudios aleatorizados. Los terapeutas tienen otros objetivos intermedios y esto depende en alto grado del tipo de terapia que estén implementando, mientras que hay muy escasa evidencia de que estos objetivos intermedios se asocian a los resultados. Los resultados económicos también son importantes para pacientes, proveedores de servicios de salud y sociedades. Los pacientes en última instancia deben tener la opinión más contundente para decidir cuáles objetivos y resultados de las psicoterapias deberían tener prioridad.

También es importante que se llegue a un consenso en el campo de la investigación con respecto a cuáles deberían ser los resultados principales de estudios aleatorizados de psicoterapias. Debido a esta falta de consenso, se utilizan en los estudios muchos

resultados e instrumentos diferentes. Aun cuando los instrumentos midan los mismos constructos, su heterogeneidad puede causar incongruencias en la notificación y dificultades para comparar y combinar los hallazgos en análisis sistemáticos y metanálisis¹⁰⁸⁻¹¹⁰. Además, la calidad de los criterios de valoración es muy variable y en muchos casos no se seleccionan las variables más fiables y válidas¹⁰⁸. Por tanto, la estandarización de la selección de resultados y su medición es muy necesaria.

Se han analizado suficientemente varios tipos de resultados en investigación en psicoterapia, entre ellos, resultados desde la perspectiva de los pacientes, resultados negativos, factores mediadores y objetivos y resultados intermedios, así como resultados económicos. Es importante que se realice más investigación sobre estos resultados.

La pregunta de cuáles debieran ser los objetivos y resultados de las psicoterapias no es fácil de responder y depende de cuál perspectiva se adopte. No obstante, dada la enorme morbilidad de los trastornos mentales, esta es una interrogante esencial y responder a ella debería ser una de las prioridades en la próxima década.

BIBLIOGRAFÍA

- GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390:1211-59.
- Vigo D, Thornicroft G, Atun R. Estimating the true global burden of mental illness. *Lancet Psychiatry* 2016;3:171-8.
- National Research Council (US) and Institute of Medicine (US) Committee on Depression, Parenting Practices, and the Healthy Development of Children. Depression in parents, parenting, and children: opportunities to improve identification, treatment and prevention. Washington: National Academies Press, 2009.
- Reupert AE, Maybery DJ, Kowalenko NM. Children whose parents have a mental illness: prevalence, need and treatment. *MJA Open* 2012;1(Suppl. 1):7-9.
- Beardslee WR, Gladstone TR, O'Connor EE. Transmission and prevention of mood disorders among children of affectively ill parents: a review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011;50:1098-109.
- Bloom DE, Cafiero E, Jané-Llopis E et al. The global economic burden of noncommunicable diseases. Geneva: World Economic Forum, 2011.
- Liu NH, Daumit GL, Dua T et al. Excess mortality in persons with severe mental disorders: a multilevel intervention framework and priorities for clinical practice, policy and research agendas. *World Psychiatry* 2017;16:30-40.
- Cuijpers P, Vogelzangs N, Twisk J et al. Comprehensive meta-analysis of excess mortality in depression in the general community versus patients with specific illnesses. *Am J Psychiatry* 2014;171:453-62.
- Krueger RF, Hopwood CJ, Wright AG et al. Challenges and strategies in helping the DSM become more dimensional and empirically based. *Curr Psychiatry Rep* 2014;16:515.
- Krueger RF, Kotov R, Watson D et al. Progress in achieving quantitative classification of psychopathology. *World Psychiatry* 2018;17:282-93.
- Widiger TA, Samuel DB. Diagnostic categories or dimensions? A question for the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – fifth edition. *J Abnorm Psychol* 2005;114:494-504.
- Cuthbert BN, Insel TR. Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC Med* 2013;11:126.
- Greenberg G. The book of woe: The DSM and the unmaking of psychiatry. New York: Penguin, 2013.
- Binder PE, Holgersen H, Nielsen GH. What is a “good outcome” in psychotherapy? A qualitative exploration of former patients’ point of view. *Psychother Res* 2010;20:285-94.
- Cuijpers P, Karyotaki E, Reijnders M et al. Was Eysenck right after all? A reassessment of the effects of psychotherapy for adult depression. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2019;28:21-30.
- Mohr DC, Ho J, Hart TL et al. Control condition design and implementation features in controlled trials: a meta-analysis of trials evaluating psychotherapy for depression. *Translat Behav Med* 2014;4:407-23.
- Cuijpers P, Berking M, Andersson G et al. A meta-analysis of cognitive behavior therapy for adult depression, alone and in comparison to other treatments. *Can J Psychiatry* 2013;58:376-85.
- Cuijpers P, Cristea IA, Karyotaki E et al. How effective are cognitive behavior therapies for major depression and anxiety disorders? A metaanalytic update of the evidence. *World Psychiatry* 2016;15:245-58.
- Mayo-Wilson E, Dias S, Mavranzouli I et al. Psychological and pharmacological interventions for social anxiety disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2014;1:368-76.
- Barkowski S, Schwartze D, Strauss B et al. Efficacy of group psychotherapy for social anxiety disorder: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *J Anxiety Disord* 2016;39:44-64.
- Pompoli A, Furukawa TA, Imai H et al. Psychological therapies for panic disorder with or without agoraphobia in adults: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4:CD011004.
- Mayo-Wilson E, Montgomery P. Media-delivered cognitive behavioural therapy and behavioural therapy (self-help) for anxiety disorders in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;9:CD005330.
- Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole S et al. Psychological treatment of generalized anxiety disorder: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2014;34: 130-40.
- Bisson JI, Roberts NP, Andrew M et al. Psychological therapies for chronic post-traumatic stress disorder (PTSD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD003388.
- Genger H, Munder T, Gemperli A et al. Integrating fragmented evidence by network metaanalysis: relative effectiveness of psychological interventions for adults with post-traumatic stress disorder. *Psychol Med* 2014;44:3151-64.
- Olatunji BO, Davis ML, Powers MB et al. Cognitive-behavioral therapy for obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis of treatment outcome and moderators. *J Psychiatr Res* 2013;47:33-41.
- Ost LG, Havnen A, Hansen B et al. Cognitive behavioral treatments of obsessive-compulsive disorder. A systematic review and meta-analysis of studies published 1993-2014. *Clin Psychol Rev* 2015;40:156-69.
- Velthorst E, Koeter M, van der Gaag M et al. Adapted cognitive-behavioural therapy required for targeting negative symptoms in schizophrenia: meta-analysis and meta-regression. *Psychol Med* 2015;45:453-65.
- Burns AM, Erickson DH, Brenner CA et al. Cognitive-behavioral therapy for medication-resistant psychosis: a meta-analytic review. *Psychiatr Serv* 2014;65:874-80.
- Eichner C, Berna F. Acceptance and efficacy of metacognitive training (MCT) on positive symptoms and delusions in patients with schizophrenia: a meta-analysis taking into account important moderators. *Schizophr Bull* 2016;42: 952-62.
- Chatterton ML, Stockings E, Berk M et al. Psychosocial therapies for the adjunctive treatment of bipolar disorder in adults: network meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2017;210:333-41.
- Chiang KJ, Tsai JC, Liu D et al. Efficacy of cognitive-behavioral therapy in patients with bipolar disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2017;12:e0176849.
- Driessen E, Hollon SD, Bockting CLH et al. Does publication bias inflate the apparent efficacy of psychological treatment for major depressive disorder? A systematic review and meta-analysis of US National Institutes of Health-funded trials. *PLoS One* 2015;10:e0137864.
- Cuijpers P, Smit F, Bohlmeijer ET et al. Is the efficacy of cognitive behaviour therapy and other psychological treatments for adult depression overestimated? A meta-analytic study of publication bias. *Br J Psychiatry* 2010;196:173-8.
- Dal-Ré R, Bobes J, Cuijpers P. Why prudence is needed when interpreting articles reporting clinical trials results in mental health. *Trials* 2017;18:143.
- Cuijpers P, van Straten A, Bohlmeijer E et al. The effects of psychotherapy for adult depression are overestimated: a meta-analysis of study quality and effect size. *Psychol Med* 2010;40:211-23.
- Munder T, Brüttsch O, Leonhart R et al. Researcher allegiance in psychotherapy outcome research: an overview of reviews. *Clin Psychol Rev* 2013;33:501-11
- Leykin Y, DeRubeis RJ. Allegiance in psychotherapy outcome research: separating association from bias. *Clin Psychol Sci Pract* 2009;16: 4-65.
- Furukawa TA, Noma H, Caldwell DM et al. Waiting list may be a nocebo condition in psychotherapy trials: a contribution from network meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2014;130:181-92.
- Gold SM, Enck P, Hasselmann H et al. Control conditions for randomized trials of behavioural interventions in psychiatry: a decision framework. *Lancet Psychiatry* 2017;4:725-32.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-71.

42. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
43. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2018; 391:1357-66.
44. Hunt M. *How science takes stock: the story of meta-analysis*. New York: Russell Sage Foundation, 1997.
45. Cuijpers P, Li J, Hofmann SG et al. Self-reported versus clinician-rated symptoms of depression as outcome measures in psychotherapy research on depression: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2010;30:768-78.
46. Hill CE, Chui H, Baumann E. Revisiting and reenvisioning the outcome problem in psychotherapy: an argument to include individualized and qualitative measurement. *Psychotherapy* 2013;50:68-76.
47. Yalom ID. *Existential psychotherapy*. New York: Basic Books, 1980.
48. Lilienfeld SO, Treadway MT. Clashing diagnostic approaches: DSM-ICD versus RDoC. *Annu Rev Clin Psychol* 2016;12:435-63.
49. Borsboom D. A network theory of mental disorders. *World Psychiatry* 2017;16:5-13.
50. Insel T, Cuthbert B, Garvey M et al. Research Domain Criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry* 2010;167:748-51.
51. Insel TR. The NIMH Research Domain Criteria (RDoC) Project: precision medicine for psychiatry. *Am J Psychiatry* 2014;171:395-7.
52. Kealy D, Joyce AS, Weber R et al. What the patient wants: addressing patients' treatment targets in an integrative group psychotherapy programme. *Psychol Psychother* 2019;92:20-38.
53. Wampold BE. How important are the common factors in psychotherapy? An update. *World Psychiatry* 2015;14:270-7.
54. Battle CC, Imber SD, Hoehn-Saric R et al. Target complaints as criteria of improvement. *Am J Psychother* 1966;20:184-92.
55. Sales CMD, Alves PCG. Patient-centered assessment in psychotherapy: a review of individualized tools. *Clin Psychol Sci Pract* 2016;23:265-83.
56. Ashworth M, Shepherd M, Christey J et al. A client-generated psychometric instrument: the development of 'PSYCHLOPS'. *Couns Psychother Res* 2004;4:27-31.
57. Elliott R, Wagner J, Sales CMD et al. Psychometrics of the Personal Questionnaire: a client-generated outcome measure. *Psychol Assess* 2016;28:263-78.
58. Weisz JR, Chorpita BF, Frye A et al. Youth Top Problems: using idiographic, consumer-guided assessment to identify treatment needs and to track change during psychotherapy. *J Consult Clin Psychol* 2011;79:369-80.
59. McLeod J. *Qualitative research in counselling and psychotherapy*. London: Sage, 2011.
60. Timulak L, Keogh D. The client's perspective on (experiences of) psychotherapy: a practice friendly review. *J Clin Psychol* 2017;73:1556-67.
61. Timulak L, McElvaney R. Qualitative metaanalysis of insight events in psychotherapy. *Couns Psychol Quart* 2013;26:131-50.
62. Saarni SI, Suvisaari J, Sintonen H et al. Impact of psychiatric disorders on health-related quality of life: general population survey. *Br J Psychiatry* 2007;190:326-32.
63. WHOQOL group. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med* 1995;41:1403-9.
64. Kolovos S, Kleiboer A, Cuijpers P. The effect of psychotherapy for depression on quality of life: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2016;209:460-8.
65. Linardon J, Brennan L. The effects of cognitive-behavioral therapy for eating disorders on quality of life: a meta-analysis. *Int J Eat Disord* 2017;50:715-30.
66. Laws KR, Darlington N, Kondel TK. Cognitive behavioural therapy for schizophrenia – outcomes for functioning, distress and quality of life: a meta-analysis. *BMC Psychol* 2018;6:32.
67. Hofmann SG, Wu JQ, Boettcher H. Effect of cognitive behavioral therapy for anxiety disorders on quality of life: a meta-analysis. *J Consult Clin Psychol* 2014;82:375-91.
68. Kamenov K, Twomey C, Cabello M et al. The efficacy of psychotherapy, pharmacotherapy and their combination on functioning and quality of life in depression: a meta-analysis. *Psychol Med* 2017;47:414-25.
69. Bitter NA, Roeg DP, van Nieuwenhuizen C et al. Identifying profiles of service users in housing services and exploring their quality of life and care needs. *BMC Psychiatry* 2016;16:419.
70. Nieuwenhuijsen K, Faber B, Verbeek JH et al. Interventions to improve return to work in depressed people. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:CD006237.
71. Park M, Cuijpers P, van Straten A et al. The effects of psychological treatments of adult depression on social support: a meta-analysis. *Cogn Ther Res* 2014;38:600-11.
72. Renner F, Cuijpers P, Huibers MJH. The effect of psychotherapy for depression on improvements in social functioning: a meta-analysis. *Psychol Med* 2013;44:2913-26.
73. Cuijpers P, Weitz E, Karyotaki E et al. The effects of psychological treatment of maternal depression on children and parental functioning: a meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2014;24:237-45.
74. Cristea IA, Huibers MJ, David D et al. The effects of cognitive behavior therapy for adult depression on dysfunctional thinking: a metaanalysis. *Clin Psychol Rev* 2015;42:62-71.
75. Bowlby J. *A secure base*. London: Routledge, 2005.
76. Kohut H. *The analysis of the self: a systematic approach to the psychoanalytic treatment of narcissistic personality disorders*. New York: International Universities Press, 1971.
77. Leichsenring F, Steinert C, Crits-Christoph P. On mechanisms of change in psychodynamic therapy. *Z Psychosom Med Psychother* 2018; 64:16-22.
78. Hoffart A, Johnson SU. Psychodynamic and cognitive-behavioral therapies are more different than you think: conceptualizations of mental problems and consequences for studying mechanisms of change. *Clin Psychol Sci* 2017;5:1070-86.
79. Frank JD. *Persuasion and healing: a comparative study of psychotherapy*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1961.
80. Wampold BE, Imel ZE. *The great psychotherapy debate: the evidence for what makes psychotherapy work*, 2nd ed. New York: Routledge, 2015.
81. Cuijpers P, Reijnders M, Huibers MJH. The role of common factors in psychotherapy outcome. *Annu Rev Clin Psychol* 2019;15:207-31.
82. Kazdin AE. Understanding how and why psychotherapy leads to change. *Psychother Res* 2009;19:418-28.
83. Kazdin AE. Mediators and mechanisms of change in psychotherapy research. *Annu Rev Clin Psychol* 2007;3:1-27.
84. Sokol DK. "First do no harm" revisited. *BMJ* 2013;347:f6426.
85. Hadley SW, Strupp HH. Contemporary views of negative effects in psychotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 1976;33:1291-302.
86. Mohr DC. Negative outcome in psychotherapy: a critical review. *Clin Psychol Sci Pract* 1995; 2:1-27.
87. Berk M, Parker G. The elephant on the couch: side-effects of psychotherapy. *Aust N Z J Psychiatry* 2009;43:787-94.
88. Lilienfeld SO. Psychological treatments that cause harm. *Perspect Psychol Sci* 2007;2:53-70.
89. Barlow DH. Negative effects from psychological treatments: a perspective. *Am Psychol* 2010;65:13-20.
90. Cuijpers P, Reijnders M, Karyotaki E et al. Negative effects of psychotherapies for adult depression: a meta-analysis of deterioration rates. *J Affect Disord* 2018;239:138-45.
91. Dimidjian S, Hollon SD. How would we know if psychotherapy were harmful? *Am Psychol* 2010;65:21-33.
92. Boisvert CM. Negative treatment effects: is it time for a black box warning? *Am Psychol* 2010; 65:680-1.
93. Rozent A, Andersson G, Boettcher J et al. Consensus statement on defining and measuring negative effects of Internet interventions. *Internet Interv* 2014;1:12-19.
94. Linden M. How to define, find and classify side effects in psychotherapy: from unwanted events to adverse treatment reactions. *Clin Psychol Psychother* 2013;20:286-96.
95. Beyerstein BL. Fringe psychotherapies: the public at risk. *Sci Rev Altern Med* 2001;5:70-9.
96. Jacobson NS, Truax P. Clinical significance: a statistical approach to defining meaningful change in psychotherapy research. *J Consult Clin Psychol* 1991;59:12-9.
97. Vittengl JR, Jarrett RB, Weitz E et al. Divergent outcomes in cognitive behavioral therapy and pharmacotherapy for adult depression. *Am J Psychiatry* 2015;173:481-90.
98. Ebert DD, Donkin L, Andersson G et al. Does Internet-based guided-self-help for depression cause harm? An individual participant data meta-analysis on deterioration rates and its moderators in randomized controlled trials. *Psychol Med* 2016;46:2679-93.
99. Karyotaki E, Kemmerer L, Riper H et al. Is self-guided internet-based cognitive behavioural therapy (iCBT) harmful? An individual participant data meta-analysis. *Psychol Med* 2018;48:2456-66.
100. Ophuis RH, Lokkerbol J, Heemskerk SC et al. Cost-effectiveness of interventions for treating anxiety disorders: a systematic review. *J Affect Disord* 2017;210:1-13.
101. Pari AA, Simon J, Wolstenholme J et al. Economic evaluations in bipolar disorder: a systematic review and critical appraisal. *Bipolar Disord* 2014;16:557-82.
102. Skapinakis P, Caldwell D, Hollingworth W. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of pharmacological and psychological interventions for the management of obsessive-compulsive disorder in children/ adolescents and adults. *Health Technol Assess* 2016;20:43.

103. Konnopka A, Leichsenring F, Leibing E et al. Cost-of-illness studies and cost-effectiveness analyses in anxiety disorders: a systematic review. *J Affect Disord* 2009;114:14-31.
104. Berezina BG, Machado M, Einarson TR. Systematic review and quality assessment of economic evaluations and quality-of-life studies related to generalized anxiety disorder. *Clin Ther* 2009;31:1279-308.
105. Karyotaki E, Tordrup D, Buntrock C et al. Economic evidence for the clinical management of major depressive disorder: a systematic review and quality appraisal of economic evaluations alongside randomized controlled trials. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2017;26:501-16.
106. Donker T, Blankers M, Hedman E et al. Economic evaluations of Internet interventions for mental health: a systematic review. *Psychol Med* 2015;45:3357-76.
107. Kolovos S, van Dongen JM, Riper H et al. Cost effectiveness of guided Internet-based interventions for depression in comparison with control conditions: an individual-participant data meta-analysis. *Depress Anxiety* 2018;35:209-19.
108. Prinsen CAC, Vohra S, Rose MR et al. How to select outcome measurement instruments for outcomes included in a “Core Outcome Set” – a practical guideline. *Trials* 2016;17:449.
109. Williamson PR, Altman DG, Blazeby JM et al. Developing core outcome sets for clinical trials: issues to consider. *Trials* 2012;13:132.
110. Gorst SL, Gargon E, Clarke M et al. Choosing important health outcomes for comparative effectiveness research: an updated review and user survey. *PLoS One* 2016;11:e0146444.

DOI:10.1002/wps.20661

Reimaginar resultados exige reimaginar trastornos de salud mental

Una notable observación en el análisis de la gama de objetivos y resultados de las psicoterapias por Cuijpers es una afirmación aleccionadora de que “todavía no está claro qué son exactamente estos trastornos mentales”¹.

Pese a décadas de investigación y miles de millones de dólares invertidos, un obstáculo importante para la comprensión de la naturaleza, y por ende el tratamiento, de los trastornos de la salud mental es el enfoque dominante en la clasificación basada en fenotipos clínicos que conducen a categorías binarias. Este enfoque, pese a ser el único pragmático ideado hasta la fecha, tiene “validez limitada” y “aunque la mayor parte de la investigación sobre trastornos mentales en las últimas décadas ha sido utilizando las diferentes versiones de estos sistemas, se han criticado ampliamente”¹. Por consiguiente, todavía no podemos abordar la interrogante aparentemente imposible de resolver que ha asolado a la psiquiatría desde su origen: ¿qué es un caso?

El motivo clave de la validez limitada del enfoque de clasificación binaria es que “hay evidencia de que la mayoría de los trastornos mentales no deberían considerarse como entidades separadas, sino más bien como entidades caracterizadas por dimensiones, en las cuales algunas personas tienen una puntuación elevada y otras una puntuación baja¹. En suma, los modelos binarios de los trastornos mentales que clasifican a las personas en “casos” y “no casos” no están cimentados en observaciones empíricas. De hecho, el contenido del artículo de Cuijpers podría fácilmente aplicarse a toda la gama de terapias psiquiátricas, incluidos los medicamentos. Lo fundamental es que necesitamos desarrollar una forma de fenotipificar los trastornos de la salud mental utilizando enfoques que reflejen su verdadero patrón y distribución en la población.

La Comisión de The Lancet sobre Salud Mental Global y Desarrollo Sostenible² ha aprobado la estrategia de estadificación para vincular los modelos dimensional y binario en la descripción de los trastornos de salud mental. En vez de ser exactos, definidos y estables (lo que implica diferentes causas y tratamientos), estos trastornos son síndro-

mes que se superponen y que se presentan en etapas. Nuestras clasificaciones futuras bien pueden reducir la infinidad de diagnósticos a un número simple de dimensiones, cada una de las cuales se podría cartografiar en una red o circuito cerebral específico³. Las personas que presentan problemas de salud mental podrán entonces caracterizarse en estas dimensiones.

Implícita en el enfoque de etapas es la noción de un proceso continuo que va desde la ausencia completa de psicopatología hasta estados en que los fenómenos son leves y a menudo indiferenciados, y estados en los que comienzan a surgir agrupamientos de fenómenos, hasta una “etapa final” en la que se vuelven graves y crónicos. A través de este proceso continuo, hay un alto grado de correlación con funcionamiento social, en el que los trastornos mentales y el funcionamiento social actúan en vías bidireccionales en todo el espectro de gravedad.

De igual forma, una cuestión básica es cuán “profunda” debería ir nuestra fenotipificación más allá de los fenómenos comunicados, como síntomas específicos, hasta fenotipos cognitivos como impulsividad o deficiencias en la atención, o cuáles son los agrupamientos válidos de los fenómenos, y en qué grado deberían estos captar también fenómenos sociales y somáticos. Es necesaria la alineación del enfoque por etapas con otros modelos, en particular los Criterios de Dominios de Investigación y teorías de redes, para abordar estas cuestiones complejas. Como lo señala Cuijpers, estos modelos resaltan la disfunción de circuitos neurales como el mecanismo de dominios específicos de la psicopatología que pueden ofrecer nuevos objetivos para intervenciones.

Este enfoque es muy adecuado para las psicoterapias, ya que se pueden calibrar según la gravedad de los síntomas y la alteración social⁴. Desde una perspectiva clínica y de salud pública, el enfoque por etapas apunta a la oportunidad de cambiar la atención a las personas con problemas leves en etapa temprana, a intervenciones de baja intensidad, como el autotratamiento con guía implementada por vía digital e intervenciones psicológicas y sociales proporcionadas por profesional de la salud en

la comunidad⁵. Esto no es solo una manera eficiente de reservar los servicios costosos de especialistas en salud mental para individuos que están en el extremo más grave del proceso continuo, sino también es más estimulador para la gran proporción de individuos con trastornos más leves que se pueden recuperar y mantenerse bien sin necesidad de un diagnóstico a través de intervenciones a las cuales se puede tener acceso mediante plataformas diversas de implementación factibles.

El enfoque dimensional también ofrece un fundamento mecanicista para la evidencia creciente que apoya las intervenciones psicoterapéuticas de elemento simple, por ejemplo activación conductual para síntomas depresivos o exposición a síntomas de ansiedad. Estos se pueden conceptualizar como aquellos que se dirigen a las redes o circuitos cerebrales específicos que se asocian a estas experiencias (y que, a medida que mejore nuestra capacidad para localizar y obtener imágenes del conectoma, puede ofrecer nuevos objetivos para intervenciones. Aunque algunos de estos elementos por sí solos pueden ser transdiagnósticos, reflejando cómo diversas regiones del cerebro influyen entre sí a través de redes, múltiples elementos se podrían integrar en conjunto en un protocolo transdiagnóstico simple que se pueda ajustar para abordar trastornos mentales específicos en una amplia gama de trastornos de salud mental.

¿Cuál, entonces, pudiera ser el resultado más apropiado? Cuijpers aduce: “si todavía no sabemos realmente lo que son estos trastornos y cómo se deberían definir, ¿cuáles son los objetivos del tratamiento y cómo podemos medir sus resultados?”¹. Efectivamente. Aunque estoy del todo de acuerdo en que no es necesario que haya un resultado que sea priorizado por todos los interesados, creo que el trastorno que experimenta la persona que recibe la intervención en salud mental debe tener prioridad.

Si tal es el caso, ¿cómo entonces debiera ser éste? Los parámetros dimensionales de la psicopatología general que en un tiempo se utilizaron ampliamente (por ejemplo, el Cuestionario de Salud General o el Cuestionario Autoadministrado) se podrían volver a poner de moda. Los parámetros dimen-

sionales específicos de dominio, como el Cuestionario de la Salud del Paciente-9 (PHQ-9) para síntomas depresivos, ya son los resultados comunicados con más frecuencia. De hecho, no necesitamos definir nuestro grupo “elegido como objetivo” con base en su “diagnóstico” inicial basado en los sistemas de clasificación actuales.

Todavía necesitamos descifrar lo que constituye un cambio significativo en las puntuaciones y podríamos tener que apearnos a índices clínicos relativamente arbitrarios como la respuesta (por ejemplo, la reducción del 50% en puntuaciones que se suele utilizar en estudios sobre depresión) que también se utilizan para otros trastornos dimensionales de la salud (como hipertensión), o podríamos calibrar un cambio significativo en puntuaciones contra evaluaciones globales definidas por el paciente para generar una “diferencia mínima clínicamente importante”⁶. Los resultados pueden, a su vez, variar según la dimensión de gravedad del trastorno mental; por ejemplo, el dominio principal de interés, puede ser la

experiencia del síntoma en una etapa, pero puede cambiar al funcionamiento social en otra.

Otra implicación de adoptar enfoques dimensionales es que nuevas clases de resultados, susceptibles a la vigilancia a distancia, pueden convertirse en una realidad, por ejemplo, la evaluación pasiva en tiempo real de indicadores digitales de conducta. En este contexto, las evaluaciones de los resultados no solo son útiles como criterios de valoración de la eficacia de la psicoterapia, sino también como puntos de decisión dinámicos para guiar opciones de tratamiento que pueden asignar intervenciones más intensivas según la trayectoria del paciente, por ejemplo, para distinguir a quienes responden en fase temprana a intervenciones de baja intensidad de los que necesitan tratamientos más intensivos.

En resumen, reimaginar los resultados y objetivos debe requerir una reimaginación de la naturaleza de los trastornos de salud mental. Debemos invertir en paradigmas de investigación clínica que adopten nuevos

enfoques dimensionales para caracterizar estos trastornos, ofreciendo nuevas estrategias para definir objetivos y resultados. El sistema actual que ha sido el fundamento de la investigación psiquiátrica y que históricamente se vislumbró para conducir a una elucidación de etiología, mecanismos y terapéutica, nos ha llevado a un callejón sin salida.

Vikram Patel

Department of Global Health and Social Medicine, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

1. Cuijpers P. *World Psychiatry* 2019;18:276-85.
2. Patel V, Saxena S, Lund C et al. *Lancet* 2018; 392:1553-98.
3. Fox MD. *N Engl J Med* 2018;379:2237-45.
4. Patel V. *PLoS Med* 2017;14:e1002257.
5. Singla DR, Kohrt BA, Murray LK et al. *Annu Rev Clin Psychol* 2017;13:149-81.
6. McGlothlin AE, Lewis RJ. *JAMA* 2014;312:1342-3.

DOI:10.1002/wps.20662

(Patel V. Reimagining outcomes requires reimagining mental health conditions World Psychiatry 2019;18:285–286)

Los procesos de cambio terapéutico vinculan y aclaran objetivos y resultados

La dominancia del modelo de enfermedad latente del DSM y la ICD ha dado lugar a que se le dé demasiada importancia a la reducción de los síntomas como objetivo y resultado principal de las intervenciones psicoterapéuticas, como lo puntualiza Cuijpers¹.

Pacientes, empleadores, financiadores y el público en general no exigían la reducción del foco de atención que ha acompañado a la nosología psiquiátrica. Como lo señala correctamente Cuijpers¹, existen otros objetivos y resultados que podrían ser mucho más importantes, como mejorar la calidad de vida o el funcionamiento cotidiano, o los resultados económicos. A éstos podríamos añadir variables prosociales y de salud física, como reducciones en la violencia interpersonal o enfermedades físicas relacionadas con el estilo de vida.

Cuijpers¹ concluye que debe otorgarse máxima ponderación a los pacientes al determinar las prioridades en objetivos y resultados de las psicoterapias. Estamos de acuerdo. Sin embargo, si vamos a considerar una gama más amplia de resultados de intervención, será muy importante aclarar cómo desplazarse empíricamente desde las

características individuales hasta los objetivos individuales, aprendiendo más sobre la “serie de cambios basados en teoría, dinámicos, progresivos y multinivel que ocurren en secuencias predecibles empíricamente establecidas orientadas hacia los resultados deseables”². En otras palabras, necesitaremos comprender los procesos de cambio terapéutico y vincularlos con núcleos de intervención eficaces.

La pregunta central en la ciencia de intervención moderna es “¿Cuáles procesos biopsicosociales centrales debieran abordarse en un paciente dado su objetivo en esta situación, y cómo se pueden modificar de manera más eficiente y efectiva?”². En este contexto, nos preocupa la destitución que hace Cuijpers de los procesos de cambio y otros “resultados intermedios” impulsados por la teoría. Sin una atención al proceso, la ampliación de nuestra perspectiva de resultados podría dar lugar incluso a más proliferación tecnológica y confusión de la que tenemos ahora.

Con base en estudios de mediación, Cuijpers concluye que “no se dispone de evidencia” de que sea útil abordar proce-

sos de cambio. No estamos de acuerdo. La mediación es solo un enfoque, y el enfoque tradicional para estudiar la mediación es defectuoso de muchas formas. Los procesos de cambio son idiográficos por su naturaleza³, y en consecuencia, en general se violan las premisas estadísticas integradas en el análisis de mediación característica.

La mediación característica se enfoca en algunos procesos, que se supone están relacionados con resultados en forma lineal, sin modificación en el curso del tiempo, sin algún circuito de retroalimentación o procesos recursivos. Tales premisas muy implausibles constituyen la base de las exigencias para demostrar que no han ocurrido violaciones de temporalidad entre mediadores y resultados, para demostrar un efecto de dosis-respuesta, o demostrar que no puede intervenir una tercera variable. En algunos campos (por ejemplo, terceras variables), no hay una forma acordada para satisfacer estos requisitos, y en otros (por ejemplo, temporalidad) poco se puede recomendar, más allá de conjeturas.

No obstante, al parecer es científicamente conservador prohibir la publicación

de resultados de mediación, a menos que se cumplan estos requisitos metodológicos. El resultado es un dominio de ignorancia en el centro de investigación de la psicoterapia que en cierto grado se ha producido de manera artificial. La psicoterapia raras veces –en el mejor de los casos– es un evento de pocas variables, lineal, continuo y unidireccional. Más bien, la psicoterapia suele modificar muchas variables interconectadas que forman un sistema dinámico de una manera no lineal, bidireccional, dinámica y compleja. Esto se estudia mejor adoptando un enfoque de sistemas dinámico y de redes complejas⁴. Los modelos de regresión lineal de algunas variables simplemente son inadecuados.

Asimismo, los procesos de cambio supuestamente necesitan ser específicos de programa de tratamiento. Esta idea surge de un enfoque en el protocolo –defendiendo que un método abarca procesos de cambio singulares– pero adopta un matiz diferente cuando el tratamiento se basa en el proceso^{5,6}. Si los procesos de cambio son centrales, ¿por qué es letal si varias tecnologías los alteran? La generalidad del tratamiento podría en principio volver más importantes, no menos, los procesos de cambio.

Los procesos de cambio en última instancia deben estar basados en teoría y ser testables, pero las técnicas implícitas a

diversos anuncios y nombres de marca pueden alterar la superposición y ser ampliamente aplicables a los procesos de cambio. Desde el punto de vista de los médicos, cuanto más mejor. El hecho habilita a los médicos para ampliar la gama de métodos que utilizan, a fin de dirigirse específicamente a un proceso de cambio importante.

Evidencia longitudinal, evidencia de investigación básica y evidencia de estudio de componentes parecen indicar que algunos procesos de cambio son más importantes que otros. Por ejemplo, sería extraño que procesos de cambio no tuvieran un vínculo con variación, selección, retención y procesos de sensibilidad de contexto, que son clave para la evolución de sistemas complejos en las demás áreas de la vida³.

De hecho, cabe hacer notar que algunos de los resultados proporcionados por el paciente descritos por Cuijpers¹ –como efectividad interpersonal, apoyo social, la capacidad para resolver problemas, aceptarse y valorarse a sí mismo, tomar conciencia o autocomprensión– han sido analizados en otros contextos bajo la rúbrica de procesos de cambio. Esto indica que los propios pacientes intuitivamente se preocupan por los procesos de cambio aun cuando la ciencia de intervención tradicional no se haya centrado efectivamente en ellos.

Desviarse del modelo de enfermedad latente nomotético y abarcar la complejidad idiográfica del sufrimiento humano podría liberar el campo para la consecución de un enfoque basado más en proceso. Centrarse en los procesos de cambio terapéutico no debería ser una nota al margen, sino debería asumir la etapa central si deseamos que avance la ciencia clínica.

Stefan G. Hofmann¹, Steven C. Hayes²

¹Department of Psychological and Brain Sciences, Boston University, Boston, MA, USA; ²Department of Psychology, University of Nevada, Reno, NV, USA

1. Cuijpers P. *World Psychiatry* 2019;18:276-85.
2. Hofmann SG, Hayes SC. *Clin Psychol Sci* 2019; 7:37-50.
3. Hayes SC, Hofmann SG, Stanton CE et al. *Behav Res Ther* 2019;117:40-53.
4. Hofmann SG, Curtiss J, McNally MJ. *Perspect Psychol Sci* 2016;11:597-605.
5. Hayes SC, Hofmann SG (eds). *Process-based CBT: the science and core clinical competencies of cognitive behavioral therapy*. Oakland: New Harbinger, 2017.
6. Hayes SC, Hofmann SG. *World Psychiatry* 2017; 16:245-6.

DOI:10.1002/wps.20664

(Hofmann SG, Hayes SC. Therapeutic change processes link and clarify targets and outcomes. World Psychiatry 2019;18:287-288)

Moderación, mediación y mediación moderada

P. Cuijpers¹ vincula un enfoque en la reducción de síntomas en la investigación en psicoterapia con la omnipresencia de sistemas diagnósticos como el DSM y la ICD que están basados en agrupamientos de síntomas. Sin embargo, los sistemas diagnósticos vienen y van, por lo general en una espiral ascendente. Me formé bajo el DSM-II que en gran parte estaba guiado por la teoría dinámica. Los síntomas representan una forma de sufrimiento físico o disfunción conductual que vale la pena modificar por su propio mérito, independientemente de que los agrupemos en conjunto bajo una teoría unificadora (DSM-II) o los separemos (DSM-III en adelante).

El DSM-5 al menos ha hecho algún esfuerzo para introducir la noción de dimensionalidad en la descripción, y el proyecto de Criterios de Dominio de Investigación (RDoC) lleva esto un paso más adelante al enfocarse en los supuestos mecanismos subyacentes que determinan los diversos trastornos, aunque tal vez

desde una perspectiva demasiado reduccionista, dado que la gran mayoría de las personas padece trastornos diagnosticables con heredabilidad menor que la preferencia política. Los riñones no aprenden, pero los cerebros evolucionaron para interactuar con el entorno y ser modificados por el mismo, e ignoramos la influencia del aprendizaje y cultura en nuestro perjuicio.

Apruebo plenamente el llamado a ampliar los objetivos del tratamiento. Los pacientes a menudo acuden a tratamiento buscando un cambio en su capacidad para funcionar o su calidad de vida, y lo que podemos hacer para resolver estas inquietudes es encomiable. Les recuerdo a mis pacientes que “Trabajo para usted, usted no trabaja para mí” y esto lo digo literalmente. No obstante, a menudo trabajamos en múltiples objetivos en el tratamiento; la terapia cognitiva conductual (CBT) no solo fue tan eficaz como la medicación antidepresiva (ADM) en uno de nuestros estudios previos, sino también posibilitó a un mayor

número de pacientes para volver a trabajar². La CBT también reduce el riesgo de recaídas en más de la mitad en relación con la ADM después de terminar el tratamiento³.

P. Cuijpers está a la vanguardia en uno de los avances más interesantes en la ciencia clínica reciente. Lo que él está haciendo es recolectando datos de pacientes individuales de estudios controlados sobre el tratamiento de la depresión y utilizando los datos combinados para evaluar la moderación en muestras que son exponencialmente más grandes que las que se pueden obtener en cualquier estudio determinado. Ha demostrado que la gravedad no modera la respuesta diferencial a CBT frente a ADM⁴, pese al hecho de que la ADM se distingue del placebo solo en pacientes más graves⁵. Su metanálisis de pacientes individuales aporta información para el uso del aprendizaje automático a fin de generar algoritmos de selección de tratamiento que identifiquen el tratamiento óptimo de un determinado paciente⁶. Esta es la esencia de la medicina de precisión.

Los procesos no específicos describen la parte importante del cambio en la depresión, y esto probablemente es verdad en menor grado para casi todos los demás trastornos no psicóticos. Cuijpers señala acertadamente que la mayor parte de la evidencia de apoyo es de naturaleza puramente correlativa y, por tanto, una base débil para extraer una inferencia causal, pero él mismo ha proporcionado alguna de la evidencia más convincente sobre un rol causal de tales procesos. Lo que él hizo fue realizar un metanálisis⁷ en el cual utilizó cambio intragrupal en controles de tratamiento mínimo para establecer la proporción de varianza en el cambio que se podía atribuir a remisión espontánea, y comparaciones en y entre tales controles con intervenciones inespecíficas y específicas para forjar el resto. Encontró que casi un tercio del cambio en la depresión era una consecuencia de remisión espontánea, alrededor de la mitad se debía a factores no específicos que ocurrirían en cualquier tratamiento dado, y solo una sexta parte se debía a efectos específicos de tratamientos supuestamente “activos”.

Debido a que todos los estudios que incluyó en su metanálisis fueron estudios aleatorizados controlados, podría legítimamente extraer una inferencia causal con respecto a los factores no específicos. Después de décadas de investigación de procesos que pretendían determinar cómo funcionan los tratamientos, pero que no pudieron dar respuesta a si realmente funcionan (tienen un efecto causal), Cuijpers ha proporcionado una respuesta casi convincente y un mapa de caminos muy acertado para que otros lo sigan.

Sin embargo, creo que es prematuro que Cuijpers concluya que no hay evidencia de que la CBT funcione a través del cambio cognitivo para producir un cambio en la

depresión. Como lo puntualiza, el problema es que es más fácil detectar un efecto que explicarlo, en gran parte porque podemos utilizar métodos experimentales potentes para evaluar efectos causales de tratamiento sobre el mediador pretendido y el resultado, pero quedamos basándonos en métodos puramente correlacionales para tratar de extraer una inferencia causal en relación con el riesgo entre mediador y resultado. Por lo demás, creo que se equivoca cuando asegura que la falta de especificidad denota una falta de efecto causal. Si la cognición no se modificó durante el curso de la CBT entonces no podía ser un mediador, pero el hecho que demuestre cambio equivalente con ADM no descarta tal proceso causal.

El problema es que un determinado proceso puede ser causa y a la vez consecuencia de cambio⁸. En un estudio previo, observamos que el cambio en la cognición relevante para la depresión predijo el cambio subsiguiente en síntomas depresivos con CBT pero no con ADM, lo cual probablemente funcionó a través de otros mecanismos causales. El problema es uno de mediación moderada en la cual el tratamiento afecta la naturaleza de la relación entre los mecanismos supuestos y el resultado⁹. Aunque la CBT produce cambio en la cognición que conduce a cambio subsiguiente (mediado) en la depresión, la ADM produce cambio en la depresión a través de otros mecanismos que conducen al cambio subsiguiente en la cognición. El cambio absoluto en la cognición fue equivalente entre las dos modalidades de tratamiento, pero las trayectorias causales que condujeron a tal cambio fueron probablemente muy diferentes.

Si bien la mediación moderada como una consecuencia del tratamiento diferencial tiende a oscurecer los efectos mediacionales que pudieran presentarse, puesto que

altera la relación evidente entre el mediador y el resultado, la mediación moderada como una función de diferencias individuales entre los pacientes se puede utilizar para amplificar esta señal. Como lo señaló inicialmente Kazdin¹⁰, cualquier caso de moderación indica que diferentes mecanismos causales pueden estar operando en diferentes pacientes. Esto significa que se pueden volver más precisas las pruebas de mediación (y por tanto más potentes) si incluimos en esos análisis las interacciones entre paciente y tratamiento.

Estoy de acuerdo con Cuijpers en que es difícil detectar la mediación, pero un enfoque más refinado que tome en cuenta la mediación moderada puede ayudar a esclarecer el proceso.

Steven D. Hollon

Vanderbilt University, Nashville, TN, USA

1. Cuijpers P. *World Psychiatry* 2019;18:276-85.
2. Fournier JC, DeRubeis RJ, Amsterdam JA et al. *Br J Psychiatry* 2015;206:332-8.
3. Cuijpers P, Hollon SD, van Straten A et al. *BMJ Open* 2013;3(4).
4. Weitz ES, Hollon SD, Twisk J et al. *JAMA Psychiatry* 2015;72:1102-9.
5. Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD et al. *JAMA* 2010;303:47-53.
6. Cohen ZD, DeRubeis RJ. *Annu Rev Clin Psychol* 2018;14:209-36.
7. Cuijpers P, Driessen E, Hollon SD et al. *Clin Psychol Rev* 2012;32:280-91.
8. Hollon SD, DeRubeis RJ, Evans MD. *Psychol Bull* 1987;102:139-49.
9. DeRubeis RJ, Evans MD, Hollon SD et al. *J Consult Clin Psychol* 1990;58:862-9.
10. Kazdin AE. *Annu Rev Clin Psychol* 2007;3:1-27.

DOI:10.1002/wps.20665

(Hollon SD. Moderation, mediation, and moderated mediation. World Psychiatry 2019;18:288-289)

Generar resiliencia a través de psicoterapia

Al analizar los principales objetivos y resultados de la investigación en psicoterapia, Cuijpers¹ da importancia a la reducción de los síntomas, mejoras de la calidad de vida y resultados intermedios que dependen del modelo teórico. Las necesidades insatisfechas decisivas incluyen escasa atención de resultados definidos por paciente, resultados negativos (agravamiento de los síntomas), y resultados económicos (costo-utilidad). Medir la reducción de síntomas en periodos relativamente breves no

aborda la evolución de la enfermedad (episodio nuevo, recaída y recidiva). Además, en escasa investigación sobre psicoterapia se han abordado los resultados basados en una comprensión de circuitos y sistemas del cerebro, o explorado posibles mecanismos de acción a través de medición de biomarcadores. El énfasis de Cuijpers en captar e integrar diferentes perspectivas, desde neurobiólogos hasta pagadores, es decisivo para avances adicionales en la investigación y práctica de la psicoterapia.

Me gustaría señalar que una mayor atención al concepto de la resiliencia en la investigación de psicoterapia pudiera ser científicamente fructífera y clínicamente útil para abordar las necesidades insatisfechas resaltadas por Cuijpers.

¿Qué se quiere decir por “resiliencia”, y cómo se puede medir? La resiliencia es la capacidad de adaptación, para medrar ante la adversidad y para reponerse de las dificultades en la vida. Una medición ampliamente utilizada, la Escala de Resi-

liencia de Connor-Davidson (CD-RISC), tiene características clínicamente relevantes. Por ejemplo, de relevancia específica para las necesidades insatisfechas en la investigación en psicoterapia, Laird et al² recientemente informaron un análisis de factor exploratorio de puntuaciones en CD-RISC en participantes deprimidos en estudios clínicos patrocinados por el US National Institute of Mental Health en la Universidad de California, en Los Angeles. Los autores encontraron una solución de cuatro factores que denominaron “coraje”, “afrentamiento adaptativo”, “afrentamiento flexible” y “espiritualidad”.

Tener un fuerte sentido de propósito y no desalentarse fácilmente fueron característicos de los apartados considerados en “coraje”. La preferencia a asumir el control en la resolución de problemas fue característica del “afrentamiento adaptativo”, mientras que flexibilidad cognitiva, replanteamiento cognitivo, un sentido de humor y aceptación ante estrés incontrolable predominaron en el “afrentamiento flexible”. La creencia de que “las cosas ocurren por un motivo” y que “a veces el destino o Dios pueden ayudarme” caracterizó la “espiritualidad”. En un modelo multivariable, la máxima varianza en las puntuaciones totales en resiliencia fue explicable por menos depresión, menos apatía, mejor calidad de vida, raza no caucásica y –de alguna manera paradójica– más comorbilidad médica.

Esos datos proporcionan fundamentación para una hipótesis que capta muchos de los objetivos y resultados no bien investigados por Cuijpers. Intervenciones psicoterapéuticas ideadas para ayudar a los pacientes a fortalecer la resiliencia (coraje, afrontamiento activo/solución de problemas, afrontamiento flexible y espiritualidad) resultarán eficaces en la prevención y el tratamiento de la depresión (y otros trastornos mentales comunes). La activación conductual puede ser un mediador plausible de la eficacia de la prevención y el tratamiento de la depresión, pues está cimentada conceptualmente en la resiliencia y proporciona un antídoto centrado en el paciente a la antítesis de la resiliencia, es decir, la indefensión aprendida.

¿Cuáles son los datos experimentales que respaldan la noción de que las intervenciones concebidas para mejorar la resiliencia efectivamente previenen y tratan la depresión?

Un metanálisis del grupo de Cuijpers³ estimó una reducción en la tasa de incidencia del 21% en la presentación de episodios de depresión mayor durante 1-2 años, en

comparación con el tratamiento habitual o el control en lista de espera, mediante el uso de psicoterapias conductuales basadas en aprendizaje breve o específicas de la depresión (como terapia cognitiva conductual, psicoterapia interpersonal y terapia de solución de problemas). Los 38 estudios aleatorizados controlados (RCT) del metanálisis fueron ensayos provenientes de países con altos ingresos que abordaban la prevención “indicada” de la depresión (y reclutaron a participantes con síntomas leves o subsindrómicos), o la prevención “selectiva” de la depresión reclutando a pacientes con trastornos médicos o neurológicos como accidente cerebrovascular o degeneración macular dependiente de la edad y ubicándolos en riesgo de presentar depresión mayor).

Solo un RCT de prevención de depresión se ha llevado a cabo en un país con ingresos bajos o medianos⁴. La intervención “DIL” (que denota “Depresión a una Edad más Avanzada”, y que significa “corazón” en hindi), administrada por asesores laicos a pacientes de atención primaria en zonas rurales y urbanas de Goa, India, se cimentó en la terapia de solución de problemas, pero también incluyó (como un resultado de investigación formativa amplia para captar mejor los objetivos y resultados definidos por pacientes) tratamiento conductual breve de insomnio, aleccionamiento en un mejor cuidado de sí mismo para trastornos médicos comúnmente concomitantes como diabetes, y ayuda para tener acceso a servicios médicos y sociales. En el curso de un año, observamos reducción de nuevos episodios de depresión mayor en DIL en comparación con tratamiento habitual (4,4% frente a 14,4%; rango de registro $p=0,04$) y en la morbilidad de síntomas depresivos y de ansiedad ($p<0,001$).

En congruencia con la hipótesis de que el fortalecimiento de la resiliencia puede proteger o reducir la depresión, la psicoterapia de solución de problemas enseña aspectos clave o herramientas de resiliencia: habilidades de adaptación activa y mejoramiento de la integración en la vida social, combatir la apatía y la indefensión aprendida (los opuestos de la resiliencia). Los participantes en la intervención DIL informaron participar en actividades sociales y físicas placenteras, una medida correctiva de la “tensión” paralizante y preocupación que afectaba sus vidas cotidianas. Adoptaron una actitud más activa en manejar su salud, y llegaron a sentirse menos indefensos y más en control de sus vidas. La intervención DIL generó resiliencia en forma de adaptación activa y

activación de la conducta, sobre todo para lidiar con problemas de salud y su amenaza concomitante de perder la independencia y degradar la calidad de vida.

La eficacia de la terapia cognitiva conductual y la psicoterapia interpersonal para prevenir y tratar la depresión³ señala la importancia de implementar otras prácticas de fortalecimiento de la resiliencia, como afrontamiento flexible (replanteamiento cognitivo y flexibilidad, humor) y apoyo social. Trastornos mentales comunes como la depresión ocurren en un contexto interpersonal, y las conexiones sociales apoyan mientras que la soledad destruye la salud del cerebro. El Estudio de Harvard de Desarrollo del Adulto⁵ mostró que las personas que están bien conectadas con familia, amigos y la comunidad son más felices, físicamente más sanas y viven más tiempo.

El apoyo social e interpersonal fomentado por la psicoterapia nutre la capacidad de adaptarse y de progresar ante la adversidad, mientras que la depresión erosiona la adaptabilidad. En relación con esto, Jeste et al⁶ mostraron que la resiliencia contrarresta los efectos adversos de la depresión sobre la salud y el envejecimiento exitoso autoevaluados. Además, en relación con el afrontamiento flexible y la espiritualidad, una psicoterapia para el duelo perturbador persistente (basada en terapia cognitiva conductual y psicoterapia interpersonal) respalda la resiliencia y adaptación al fortalecer la adaptación enfocada en la pérdida y el restablecimiento, y efectivamente resuelve lo que la ICD-11 ahora denomina “trastorno por duelo prolongado”⁷.

Es tiempo de que la neurobiología aporte información para el desarrollo de la psicoterapia, objetivos y resultados⁸. La investigación en psicoterapia necesita datos sobre biomarcadores de riesgo y resiliencia para los trastornos mentales comunes como la depresión mayor. Los biomarcadores pueden señalar moderadores de respuesta, habilitando dirigir las intervenciones a las personas con riesgo. También pueden indicar mediadores de variabilidad de respuesta. Posibles trayectorias a través de las cuales las intervenciones terapéuticas mejoran la resiliencia podría reducir el riesgo de episodios de depresión nuevos y recurrentes e incluyen disminución de la inflamación, reducción de la lesión oxidativa, aumento de la salud vascular y metabólica y aumento de la neuroprotección. Estos representan puntos de referencia fundamentales del envejecimiento a niveles molecular y celular, afectados por depresión, y expresados como fenotipos secretorios asociados a la senescencia⁹.

¿Acaso las intervenciones psicoterapéuticas que mejoran la resiliencia afectan estas trayectorias y por tanto, reducen el riesgo y la morbilidad de la depresión? Abordar la interacción entre factores conductuales (que promueven la resiliencia) y variables biológicas (asociadas a rúbricas moleculares de salud cerebral y sistémica y a los circuitos de recompensa y control ejecutivo del cerebro) nos puede decir cómo funcionan las psicoterapias. La atención a cuestiones de fuerza de trabajo y modelos de administración en la psicoterapia tradicional y mejorar la escalabilidad en la era de Criterios de

Dominios de Investigación^{8,9}, con sensibilidad al diferente medio cultural, puede servir también para optimizar costo-utilidad.

Charles F. Reynolds 3rd

University of Pittsburgh, School of Medicine, Pittsburgh, PA, USA

1. Cuijpers P. *World Psychiatry* 2019;18:276-85.
2. Laird KT, Lavretsky H, Paholpak P et al. *Int Psychogeriatr* 2019;31:193-202.
3. Van Zoonen K, Buntrock C, Ebert DD et al. *Int J Epidemiol* 2014;43:318-29.
4. Dias A, Azariah F, Anderson SJ et al. *JAMA Psychiatry* 2019;76:13-20.

5. Valliant GE. *Aging well: surprising guideposts to a happier life from the landmark Harvard Study of Adult Development*. Boston: Little, Brown and Co., 2003.
6. Jeste DV, Savia GN, Thompson WK et al. *Am J Psychiatry* 2013;170:188-96.
7. Shear MK, Reynolds CF, Simon N et al. *JAMA Psychiatry* 2016;73:685-94.
8. Alexopoulos GS, Arean P. *Mol Psychiatry* 2014;19:14-19.
9. Diniz BS, Reynolds CF, Sibille E et al. *Am J Geriatr Psychiatry* 2017;25:64-72.

DOI:10.1002/wps.20663

(Reynolds CF 3rd. *Building resilience through psychotherapy*. *World Psychiatry* 2019;18:289–291)

Hacia un enfoque personalizado en el resultado de la psicoterapia y el estudio del campo terapéutico

Cuijpers¹ resalta que, pese a bases importantes en la investigación en salud mental, todavía hay muchas interrogantes importantes sin respuesta en torno a las psicoterapias. Destaca la importancia de ver más allá de la reducción de los síntomas y estudiar una gama de resultados del tratamiento. Señala (y estamos de acuerdo) que la reducción de los síntomas no necesariamente refleja muchos aspectos cruciales y sostenibles del cambio terapéutico.

Uno de los motivos por los cuales el cambio en los síntomas es el resultado más ampliamente estudiado, es que los investigadores que llevan a cabo estudios aleatorizados controlados (RCT) se ven obligados a definir su criterio principal de valoración a priori. Definir múltiples variables primarias da lugar a un aumento del número de individuos que se participan en un estudio para satisfacer los requisitos de potencia estadística. Por consiguiente, seleccionar una gama más amplia y más representativa de resultados se vuelve costoso, impráctico y estratégicamente problemático dentro de los mecanismos actuales principales para financiamiento. Asimismo, informes de hallazgos contradictorios cuando se analizan interrogantes de investigación similares utilizando diferentes medidas, dificulta determinar cuáles parámetros han de priorizarse en forma conceptual y psicométrica.

De hecho, es crucial conceptualizar y medir los resultados desde la perspectiva del paciente. Incluso pacientes que presentan reducción de los síntomas y cumplen criterios de remisión pueden aun tener dificultades en dominios importantes como en interrelaciones, regulación de las

emociones, mantener un empleo constante y hacer frente al estrés. Se han de evaluar otros aspectos del desenlace, como la capacidad del paciente para hacer frente a factores estresantes y utilizar estrategias ante la adversidad aprendidas en terapia. Otro resultado no bien estudiado es el sentido subjetivo que tiene el paciente de libertad; la capacidad de una persona para confrontar y resolver exigencias objetivas que surgen de percepciones de los mundos externo e interno y “elegir opciones” que no están determinadas por fuerzas inconscientes². Una estrategia centrada en el paciente indica que el curso del tratamiento debe guiarse en las necesidades, preferencias y perspectivas específicas de los pacientes sobre su propio cambio terapéutico³.

Muchas especialidades de medicina ahora están cambiando hacia un modelo de “medicina de precisión” es decir, ajustando el tratamiento al paciente individual. En psicoterapia, este modelo exige una valoración exhaustiva del funcionamiento de cada paciente en múltiples dominios a fin de idear un plan de tratamiento personalizado⁴. Se ha logrado algún progreso en el desarrollo de algoritmos computarizados, y se dispone de evidencia preliminar sobre la eficacia de igualar pacientes con el paquete de tratamiento óptimo⁵. Sin embargo, implementar estos algoritmos exige la disponibilidad de terapeutas hábiles que puedan implementar la modalidad de tratamiento complejo “óptima” que se seleccione. Los paquetes de tratamiento implican formación clínica y supervisión considerables, lo que limita su factibilidad y aplicabilidad, sobre todo en poblaciones

numerosas de pacientes que residen en lugares con acceso limitado a profesionales de la salud mental con experiencia.

En consecuencia, además de centrarse en equiparar pacientes con paquetes de tratamiento, los investigadores podrían enfocarse en igualar componentes de tratamiento específico con necesidades específicas de los pacientes. Una de las grandes preguntas no resueltas es si el tratamiento debiera enfocarse en las fortalezas de los pacientes o corregir sus deficiencias. Por ejemplo, ¿acaso pacientes con problemas interpersonales se beneficiarían más de tratamientos centrados en habilidades sociales e interpersonales? Asimismo, ¿Es posible que los pacientes que tienen problemas con evitación o apatía se beneficien más de la exposición a actividades con recompensa y significativas? Como alternativa, una estrategia personalizada puede centrarse en reforzar fortalezas y recursos existentes⁶. Por ejemplo, pacientes que naturalmente están al tanto de sus procesos de pensamiento pueden beneficiarse de enfocarse en cogniciones distorsionadas (aun si no reciben un protocolo manualizado completo de terapia cognitiva conductual). Por otra parte, pacientes que tienen un fuerte sistema de apoyo social y conexiones con otras personas significativas que ayudan, pueden beneficiarse de la activación del comportamiento que se enfoca en la interacción social e interpersonal. Estos son aspectos de investigación importante que raras veces se han abordado.

Uno de los retos en el estudio de beneficios de componentes de tratamiento específicos (o mecanismos de cambio) es que

los investigadores raras veces incluyen en sus estudios componentes que no son parte de su enfoque terapéutico declarado (aunque hay algunas excepciones⁷). Esto crea una brecha entre estudios relativamente puros sobre componentes de tratamiento asociados al cambio y un ejercicio clínico en el que la mayoría de los terapeutas de manera flexible integran técnicas de diversos enfoques. Estudios que reflejen la práctica clínica podrían facilitar nuestra comprensión de cuáles componentes específicos del tratamiento son útiles para pacientes con presentaciones clínicas específicas.

Otro reto crucial planteado por Cuijpers es el de las altas tasas de falta de respuesta al tratamiento. Si bien los metanálisis proporcionan información valiosa en torno a las tasas de falta de respuesta a nivel de grupo, es difícil transferir esta información a recomendaciones clínicas significativas para pacientes individuales. Un campo de investigación de desarrollo importante es la detección temprana del riesgo de falta de respuesta. Por lo general, se llevan a cabo estudios de falta de respuesta después que se ha cerrado el estudio y los pacientes ya no están recibiendo tratamiento; es decir, se estudia el fracaso del tratamiento en forma retrospectiva. Proponemos que los esfuerzos deberían enfocarse en detectar la falta de respuesta o deterioro en una etapa temprana, después de las primeras sesiones. Luego, se podría utilizar un enfoque de tratamiento escalonado para intervenir (por ejemplo, intensificar componentes de tratamiento específicos o cambiar a un enfoque de tratamiento diferente)⁴.

Datos de RCT son valiosos pues proporcionan oportunidades para evaluar diversos componentes y resultados de tratamiento en el curso del tiempo dentro de tratamientos controlados distintos. Sin embargo, a medida que la financiación para la investigación de psicoterapia disminuye rápidamente en Estados Unidos y en todo el mundo, los investigadores están afrontando una crisis importante⁸. Algunos están cambiando hacia estudios naturalistas a través del desarrollo de redes de investigación en la práctica. Tales redes se basan en la premisa de que la investigación mejora con comunicación continua real entre interesados y colaboración entre profesionales clínicos de la población e investigadores del ámbito académico. Los estudios desarrollados se fundamentan y están guiados por las observaciones y la participación de los profesionales clínicos, y los hallazgos se integran en contextos clínicos⁹. Estos estudios también promueven mayor diversidad y representación de individuos de grupos minoritarios, quienes a menudo no tienen acceso a centros médicos académicos donde se llevan a cabo los RCT. Prevemos que, en el futuro, más de nuestros datos surgirán de tales estudios.

En general, la investigación futura ha de incluir combinaciones de metodologías rigurosas y estrategias personalizadas para la psicoterapia. Los estudios han de identificar a quienes no responden en una etapa temprana e idear protocolos que aborden el riesgo de falta de respuesta o el agravamiento antes que termine el estudio. Esos estudios se han de realizar en colaboración entre profesionales clínicos, investigado-

res, autoridades sanitarias y pacientes. Los criterios de valoración deberían incluir no solo cambios sintomáticos, sino también una gama de resultados/mecanismos intermedios que van más allá de la orientación teórica del investigador. Tal colaboración puede expandir nuestra comprensión de los aspectos complejos y matizados del “cambio terapéutico” y acercarnos más a responder la interrogante: “¿qué hace que funcione la psicoterapia?”

Jacques P. Barber¹, Nili Solomonov²

¹Gordon F. Derner School of Psychology, Garden City, NY, USA; ²Weill Cornell Institute of Geriatric Psychiatry, Weill Cornell Medical College, White Plains, NY, USA

1. Cuijpers P. *World Psychiatry* 2019;18:276-85.
2. Williams DR, Barber JP. In: Ciprut JV (ed). *Freedom: reassessments and rephrasings*. Cambridge: MIT Press, 2008:75-98.
3. Flückiger C, Hilpert P, Goldberg SB et al. *J Couns Psychol* (in press).
4. Solomonov N, Barber JP. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2016;25:301-8.
5. DeRubeis RJ, Cohen ZD, Forand NR et al. *PLoS One* 2014;9:e83875.
6. Flückiger C, Wüsten G, Zinbarg R et al. *Resource activation: using clients' own strengths in psychotherapy and counseling*. Boston: Hogrefe, 2010.
7. Barber JP, Milrod B, Gallop R et al. Submitted for publication.
8. Barber JP, Sharpless BA. *Psychother Res* 2015; 25:309-20.
9. Castonguay LG, Youn SJ, Xiao H et al. *Psychother Res* 2015;25:166-84.

DOI:10.1002/wps.20666

(Barber JP, Solomonov N. Toward a personalized approach to psychotherapy outcome and the study of therapeutic change. World Psychiatry 2019;18:291-292)

Regresando el reflector de la psicoterapia a los actores autoreflexivos que la hacen funcionar

Después de décadas de investigación, no hay un consenso general en lo que deberían ser los objetivos y resultados de la psicoterapia¹. Aunque esto puede parecer una consecuencia bastante desalentadora de una gran cantidad de trabajo, no deberíamos desesperarnos. La investigación en psicoterapia ha recorrido un largo trayecto y se han desarrollado muchos tratamientos eficaces. El reto ahora es emplear estas terapias de tal manera que los pacientes individuales se beneficien de ellas de manera óptima.

Durante la sesión inicial de psicoterapia, el paciente y el terapeuta por lo general comentan los objetivos y resultados del

tratamiento y cómo harán para alcanzarlos. Acto seguido, se trata al paciente de acuerdo con el “plan de tratamiento”. Por ejemplo, en caso de depresión, la pérdida de interés y el desánimo a menudo se formulan como objetivos de tratamiento. Esto no es sorprendente, dado el enorme éxito de la psicología y la psiquiatría académicas en presentar el sufrimiento mental y su tratamiento dentro del modelo de atención a la salud mental de diagnóstico por “especialista”/práctica basada en evidencia/reducción de síntomas/monitoreo del resultado². En consecuencia, los tratamientos como la terapia cognitiva conductual en su mayor

parte se orientan al objetivo específico de reducción de síntomas.

Implícita en este enfoque está la premisa de que el contexto psicoterapéutico es un entorno estático, en el cual los problemas se presentan como síntomas, y que existe una solución específica para aliviarlos: el protocolo teórico. El elefante en el cuarto de la psicoterapia, no obstante, es que el entorno psicoterapéutico es infinitamente más dinámico. Es probable que las perspectivas del paciente evolucionen en el curso del tratamiento, junto con el efecto, carga, significado y aceptación de los síntomas, y el protocolo terapéutico casi por definición

no puede dar cabida a todo esto. Se puede predecir cómo las perspectivas y los deseos del paciente evolucionarán de manera dinámica y no lineal en el curso del tiempo, pero parece inevitable que lo hagan. Aunque el proceso de cambio no lineal es inherente a la práctica de la psicoterapia en la vida real, el modelo teórico subyacente a los enfoques psicoterapéuticos modernos “basados en evidencia” no aborda explícitamente esto.

El monitoreo sistemático del proceso (RPM) puede ser necesario en psicoterapia para vigilar la satisfacción y dirección deseada del paciente, sesión por sesión³, idealmente en combinación con vigilancia de los estados mentales contextuales en la vida real⁴. El monitoreo sistemático del proceso incluye medidas del funcionamiento cotidiano, satisfacción del paciente y confianza del paciente y el terapeuta en la alianza terapéutica. Está basado en un proceso de auto-reflexión colaborativa, y los resultados iniciales del enfoque son promisorios⁵. La retroalimentación continua del paciente y la auto-reflexión colaborativa pueden evitar la deserción y permitir, cuando es necesario, un restablecimiento acelerado de la alianza terapéutica.

La alianza terapéutica es el fundamento en el cual el paciente y el terapeuta pueden evaluar el proceso psicoterapéutico. Es crucial establecer un entorno seguro en el cual el paciente se sienta lo suficientemente cómodo para dar a conocer su propia opinión con respecto a hacia dónde se dirige y debiera dirigirse el tratamiento, así como sus sentimientos en torno a la influencia del terapeuta y su participación, en el proceso psicoterapéutico. De manera simultánea, el terapeuta ha de expresar sus propios puntos de vista en torno al paciente y el proceso psicoterapéutico. Esta práctica de auto-reflexión colaborativa es crucial para ayudar al paciente a alcanzar sus objetivos⁵. De hecho, se ha demostrado que la evaluación de los objetivos dinámicamente evolutivos

del paciente en cada sesión psicoterapéutica es eficaz para fortalecer la alianza terapéutica y, a su vez, para predecir la reducción de síntomas autnotificados⁶.

La alianza terapéutica puede considerarse la base de toda intervención en salud mental. Investigación considerable demuestra que es clave en los enfoques psicoterapéutico y farmacológico⁷. Esto es verdad para las psicoterapias cognitivo-conductual e interpersonal lo mismo que para la psicodinámica. Además, la alianza terapéutica puede interactuar con diversos elementos de técnicas psicoterapéuticas, y esta interacción puede tener un efecto positivo en el resultado⁸.

Indicadores de la relación terapéutica se correlacionan más fuertemente con los resultados que componentes técnicos específicos de la psicoterapia⁹, y la investigación metanalítica demuestra que diferentes técnicas son equivalentes en magnitud de efecto para casi todos los trastornos mentales². Además, la calidad de la alianza terapéutica puede ser el factor predictor más robusto del desenlace. La investigación en psicoterapia debiera, por tanto, reevaluar su inversión en tecnología y centrarse en idear formas de fortalecer las alianzas terapéuticas, y mantenerlas en el curso del tratamiento utilizando RPM. Aunque el conjunto de investigaciones que analiza rupturas de la alianza está aumentando constantemente, hay poca investigación sobre la forma de prevenir tales rupturas, lo cual puede efectivamente reducir la deserción del paciente y facilitar el logro de los resultados deseados.

Existen en la actualidad muchas intervenciones psicoterapéuticas que para casi todos los trastornos tienden a mostrar una eficacia similar a nivel de grupo. Lo que en la actualidad estamos enfrentando con la pregunta es cómo el rango de técnicas específicas puede convertirse en agentes efectivos de cambio, en la dirección deseada por cada paciente. Se puede plantear el argu-

mento sólido de un enfoque acentuado en la alianza terapéutica y en formas de utilizarla para alcanzar los objetivos del paciente.

No sabremos cuáles son los objetivos y resultados óptimos de la psicoterapia hasta que evaluemos y los reevaluemos en conjunto, paciente y terapeuta, en un proceso de auto-reflexión colaborativa. Al volver a poner a los principales actores bajo el reflector y facultarlos con mayor enfoque y atención, tendremos una buena posibilidad de lograr objetivos mutuos.

Jim van Os¹⁻³, David Kamp^{1,4}

¹Department of Psychiatry, Brain Centre Rudolf Magnus, University Medical Centre Utrecht, Utrecht, The Netherlands, ²Department of Psychiatry and Psychology, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, The Netherlands, ³Department of Psychosis Studies, King's College London, Institute of Psychiatry, London, UK; ⁴Psichiatrie Rivierland, Tiel, The Netherlands

Los dos autores contribuyeron en igual proporción a este artículo.

1. Cuijpers P. *World Psychiatry* 2019;18:276-85.
2. van Os J, Guloksuz S, Vijn TW et al. *World Psychiatry* 2019;18:88-96.
3. Hafkenscheid A. *Tijdschrift Cliëntgerichte Psychotherapie* 2018;46:327-45.
4. van Os J, Verhagen S, Marsman A et al. *Depress Anxiety* 2017;34:481-93.
5. Hafkenscheid A. *Improving one's practice: systematic self-reflection for professionals working in mental health services*. Meppel: Boom, 2018.
6. Falkenström F, Granström G, Holmqvist R. *J Counsel Psychol* 2013;60:317-28.
7. Krupnick JL, Sotsky SM, Simmens S et al. *J Consult Clin Psychol* 1996;64:532-9.
8. Owen J, Hilsenroth MJ. *J Nerv Ment Dis* 2011; 199:384-9.
9. Safran JD, Muran JC, Proskurov B. In: Levy RA, Ablon JS (eds). *Handbook of evidence-based psychodynamic psychotherapy*. New York: Humana Press, 2009:201-25.

DOI:10.1002/wps.20667

(van Os J, Kamp D. Putting the psychotherapy spotlight back on the self-reflecting actors who make it work. World Psychiatry 2019;18:292-293)

Los resultados ayudan a trazar evidencia en un terreno incierto, pero son relativos

Es un testimonio del valor intelectual de P. Cuijpers que inicie su artículo¹ señalando que realmente no sabemos lo que se entiende por “trastorno mental”, y que no estamos seguros de qué es lo que en realidad constituye un tratamiento psicológico o sustenta su eficacia. Termina puntualizando que los desenlaces de lo que tratamos con

cualquier medio con que contemos dependen de la perspectiva que adoptemos, independientemente de que seamos un paciente, un profesional clínico o alguien más. Esas son las incertidumbres con las que trabajamos en psicoterapia, salud mental y, sospecho, en la salud en términos más amplios.

Aunque el objetivo del tratamiento

es lograr que los pacientes “mejoren” (o ayudarlos a hacer frente a sus problemas), precisamente qué significa “mejorar”, y cuándo podemos afirmar en efecto que hemos logrado esto, definitivamente está menos claro. Esto se debe en parte a “que no están claras la naturaleza y las causas de los trastornos mentales”¹; y en parte,

añadiría, porque al igual que la belleza, “mejorar” depende del que lo mira.

Los resultados son muy diferentes cuando los considera el paciente, el profesional clínico, la familia, el médico de salud pública, la compañía de seguros de salud o el departamento de mercadotecnia de la compañía farmacéutica. Aunque puede haber cierta imbricación, es improbable que haya un acuerdo completo. De hecho, puede no haber superposición entre el paciente y el departamento de mercadotecnia de la compañía farmacéutica, por ejemplo.

La mayor parte de la investigación en psicoterapia se ha enfocado en la reducción de síntomas según lo determinan los profesionales clínicos. Además, casi todos los análisis sistemáticos y metanálisis de la mayor parte de las intervenciones de salud mental y, por tanto, las guías, utilizan la reducción de los síntomas o alguna variable similar medida por el profesional clínico (como reducción de recaídas) como resultados clave. Cuijpers resalta las desventajas de la reducción de síntomas como un resultado derivado de la perspectiva del profesional clínico más que del paciente o la familia.

No obstante, es importante no ignorar cuán importantes son los síntomas en la interacción profesional clínico-paciente. Los síntomas son la interpretación del profesional clínico y la explicación de las experiencias que el paciente le describe. Cuando el paciente “mejora”, desde su perspectiva, las experiencias que lo hicieron buscar ayuda han desaparecido; desde la perspectiva del profesional clínico, los síntomas de un paciente se han abatido. Utilizar toda la serie de experiencias/síntomas relevantes para el profesional clínico y el paciente no es una forma incorrecta de comprender los resultados. En este contexto, los “síntomas” son mucho más amplios que los definidos en el DSM y la ICD².

Sin embargo, es una cuestión del todo diferente, en el mundo cosificado del metanálisis en red, que un solo síntoma se convierta en la variable sustitutiva de toda la experiencia de la enfermedad. Esto puede dar lugar a conclusiones inesperadas y posiblemente no fiables. Por ejemplo, los metanálisis en red de antidepressivos indican que funcionan para personas deprimidas mayores de 18 años³ pero no para las personas menores de 18 años⁴. Por muchos motivos, es probable que la “verdad” sea más complicada^{5,6}. Reducir la evaluación estadística a uno o dos desenlaces puede conducirnos a ver un par de árboles y pasar por alto todo el bosque.

No obstante, en Inglaterra, las guías de salud mental nacionales fundamentadas en análisis sistemáticos de resultados, principalmente basados en reducción de síntomas, han resaltado la importancia de las terapias psicológicas en la salud mental. En años recientes, el crecimiento de servicios, como la intervención temprana en servicios para atención a la psicosis y el programa Mejora del Acceso a Terapias Psicológicas (IAPT) (un programa de tratamiento de trastornos mentales comunes implementado en atención primaria), y de tratamientos psicológicos en servicios de salud mental de niños y personas jóvenes, se ha basado en las guías del National Institute for Health and Care Excellence (NICE), que principalmente utilizan la reducción de síntomas para demostrar mejores resultados.

El empleo de criterios de valoración basados en síntomas en el ejercicio clínico se ha convertido en la piedra angular del programa IAPT. El año pasado, los servicios de IAPT trataron más de un millón de personas con trastornos mentales comunes. Aunque el uso de variables basadas en síntomas tiene sus deficiencias, tener variables equiparadas del 95% para un millón o más de pacientes por año hace que este sea el programa de salud más enriquecido en datos en el mundo.

Poder demostrar la eficacia en la práctica sistemática ha dado lugar a una expansión adicional del IAPT para también proporcionar atención psiquiátrica a personas con problemas de salud física a largo plazo, de manera que podemos ver 1,5 millones de personas con trastornos mentales comunes por año, y nuevos servicios de salud mental ahora están monitoreando sistemáticamente los desenlaces.

Además, los resultados económicos ahora tienen una importancia equivalente a los resultados clínicos y relacionados con el paciente. Como Cuijpers lo refiere, en los años de vida ajustados a la calidad (QALY), la economía sanitaria y la calidad de vida se combinan como una medida de costo utilidad/eficacia. Este enfoque, que tiende a la cosificación observada en metanálisis en redes, nos ha permitido no obstante extraer comparaciones sobre los cocientes costo-beneficio en el tratamiento de la depresión utilizando estrategias psicológicas y el tratamiento del cáncer con fármacos citotóxicos y radioterapia.

Sin embargo, Cuijpers no aborda algunos resultados adicionales importantes. Una quinta parte de las personas con anorexia nerviosa mueren prematuramente, un desenlace que ha dado lugar a que el

National Health Service England invierta 30 millones de libras esterlinas adicionales por año en el tratamiento de trastornos de la conducta alimentaria en niños y personas jóvenes (los tratamientos psicológicos son los únicos tratamientos demostrados para estos trastornos). Además, el suicidio, supuestamente el desenlace más devastador para las familias en salud mental, no figura en el análisis de Cuijpers. El grado en que la muerte y el suicidio son desenlaces de problemas de salud mental, también son posibles resultados de cualquier tratamiento de salud mental.

Por último, vale la pena explicar cómo podemos utilizar los resultados en la práctica sistemática, no solo para demostrar que los pacientes están mejorando, sino también incorporar al proceso de psicoterapias, al nivel de pacientes individuales, los terapeutas, los equipos y las organizaciones.

Para los pacientes individuales, los criterios de valoración proporcionan una medida consensuada de “éxito” (restablecimiento, mejora, menos malestar) para que la utilicen. Los criterios de valoración pueden darles una oportunidad de reconocer el cambio y pueden infundirles un sentido de esperanza. Para los terapeutas, medir las variables les permite comparar sus tasas de éxito con otros terapeutas y medir su propia mejora en el curso del tiempo, y puede ser una guía importante para la supervisión.

Asimismo, para los equipos, la medición de resultados se puede utilizar para comparar sus resultados con otros. Es un ejercicio útil para mejorar la calidad y puede ayudarles a reconocer las necesidades de formación y dónde reclutar en áreas de debilidad. A un nivel de organización, los desenlaces pueden fundamentar estrategias clínicas y de salud pública y se pueden utilizar para preguntar si estamos obteniendo el valor por el dinero invertido.

Todo esto aplica a tratamientos psicológicos al igual que aplica a intervenciones médicas y de otra índole. Necesitamos elegir las variables que se adapten a la necesidad.

Al final, lo importante de los criterios de valoración en psicoterapia o en cualquier enfoque en salud mental, y tomando en cuenta las diferentes perspectivas de las personas que intervienen, es que podemos valorar nuestras teorías sobre salud mental, sobre psicoterapia y cómo funciona cada método, así como nuestras estrategias para la prestación de servicios y el cambio, y podemos descubrir cuáles son los beneficios para grupos específicos de personas.

Sin medir los resultados, no tenemos evidencia. Y sin evidencia, lo único que podemos hacer es saltar a conclusiones con base en el prejuicio.

Tim Kendall

Mental Health, National Health Service England, London, UK

1. Cuijpers P. *World Psychiatry* 2019;18:276-85.
2. Krueger R, Kotov R, Watson D et al. *World Psychiatry* 2018;17:282-93.
3. Cipriani A, Furukawa T, Salanti G et al. *Lancet* 2018;391:1357-66.
4. Cipriani A, Zhou X, Del Giovane C et al. *Lancet* 2016;388:881-90.
5. Turner E, Matthews A, Linardatos E et al. *N Engl J Med* 2008;358:252-60.

6. Kirsch I, Deacon B, Hueda-Medina T et al. *PLoS Med* 2008;5:e45.

DOI:10.1002/wps.20668

(Kendall T. Outcomes help map out evidence in an uncertain terrain, but they are relative. World Psychiatry 2019;18:293-295)

Objetivos y desenlaces de intervenciones psicológicas: implicaciones para guías y normativa

El análisis¹ de objetivos y resultados de las psicoterapias para trastornos mentales que realizó P. Cuijpers es pertinente a la guía sobre intervenciones psicológicas de la Organización Mundial de la Salud (WHO). La WHO adoptó en 2007 un enfoque metodológico formal para elaborar las recomendaciones. Desde entonces, se ha producido una gama de guías de salud mental, entre ellas las que abordan intervenciones psicológicas¹⁻³.

Como antecedente, el proceso de desarrollo de guías de la WHO sigue el modelo Gradación de Recomendaciones, Evaluación, Desarrollo y Evaluaciones (GRADE)⁴. El proceso comienza con producir un protocolo para el desarrollo de la guía que describe un grupo propuesto de expertos independientes llamado Grupo para Elaboración de Guías (GDG). La membresía de grupo se confirma solo después que se ha revisado la declaración de intereses. Se proponen preguntas de perspectiva –por ejemplo, sobre la eficacia de las intervenciones farmacológicas– y son revisadas por el GDG.

Se formulan preguntas utilizando el formato PICO, en el que P representa población, I, intervención, C comparador y O, resultado (outcome). La mayor parte de las preguntas PICO enumera múltiples resultados. Con base en las preguntas para determinar el alcance, se comisionan análisis sistemáticos, excepto cuando ya existe un análisis reciente relevante. Se sintetiza la evidencia –que suele implicar metanálisis– y luego se gradúa para comunicar la certeza de la evidencia, lo que da una indicación de transparencia de cómo probablemente son algunos de los efectos reportados. Más allá de la evidencia para la eficacia de las intervenciones, hay una consideración sistemática de preguntas de equilibrio de beneficio frente a daño, valores y preferencias, equidad y derechos humanos, aceptabilidad, factibilidad e implicaciones de

recursos. Con base en estas consideraciones, el GDG se pone de acuerdo sobre las recomendaciones, las cuales están sujetas a revisión externa antes de la finalización. El trabajo se realiza bajo la supervisión del Comité de Revisión de Guías independiente de la WHO.

El proceso antes descrito no es único de la WHO, y organismos y asociaciones en todo el mundo utilizan cada vez más procesos similarmente estrictos y transparentes de elaboración de guías que implican responder preguntas para determinar el alcance formuladas mediante PICO, aunque las guías de la WHO probablemente son singulares en combinar un alcance mundial con independencia de la industria y otras presiones externas.

El análisis de Cuijpers habla sobre el componente de desenlace de las preguntas PICO en las guías de WHO. Por ejemplo, en 2003 la WHO completó una guía sobre el tratamiento de trastornos específicamente relacionados con el estrés, la cual incluyó la siguiente pregunta para determinar el alcance con cuatro desenlaces: “Para adultos con trastorno por estrés posttraumático (P), ¿dan lugar las intervenciones psicológicas (I) cuando se comparan con tratamiento habitual, lista de espera o ningún tratamiento (C) a reducción de síntomas, mejor función/calidad de vida, presentación del trastorno o efectos adversos (O)?³. Se pidió al GDG que jerarquizara resultados enumerados de acuerdo a su importancia utilizando GRADE (cruciales, importantes, no importantes). La reducción de síntomas lo mismo que la mejora en el funcionamiento/calidad de vida fueron clasificados como cruciales, mientras que los otros dos resultados fueron clasificados como importantes.

En estudios aleatorizados controlados (RCT) los investigadores abordaron solo un criterio principal de valoración, mientras que, en los procesos de guía más recientes

que implicaron preguntas para determinar el alcance según PICO, a menudo hay múltiples variables decisivas. Esto hace que los hallazgos del análisis de Cuijpers sean pertinentes a la elaboración de guías y normativas. Dado que la mayor parte de los estudios en las intervenciones psicológicas se dirigen a síntomas como variables primarias, no es sorprendente que la gran mayoría de la evidencia sea para este desenlace. Sin embargo, ¿qué hay sobre los otros desenlaces? El análisis de Cuijpers muestra que en la investigación de intervención psicológica hay mucho menos datos sobre variables que no sean síntomas. Aduce convincentemente de que hay una necesidad específica de más evidencia sobre el funcionamiento y resultados definidos por paciente, que en el contexto de la investigación de intervención psicológica puede designarse mejor como desenlaces definidos por persona.

En los últimos diez años, la WHO ha hecho al menos diez recomendaciones sobre intervenciones psicológicas a través de sus procesos de guías. Para todas estas recomendaciones hubo evidencia de metanálisis disponible sobre reducción de síntomas, pero para ninguna de estas recomendaciones hubo tal evidencia disponible sobre funcionamiento. Para el funcionamiento, la solución de esta brecha es simple: implicaría la adopción sistemática del funcionamiento como una variable en los estudios de intervención psicológica.

Como lo resaltó crucialmente Cuijpers, la ciencia progresará más rápido si se utiliza el mismo criterio de valoración en todos los estudios. ¿Cuál criterio de valoración debería ser para el funcionamiento? En condiciones ideales, un grupo multidisciplinario de interesados debería proponer cuál escala acordada se debería utilizar constantemente para medir la variable de funcionamiento en los estudios. Considero que propondrían para esto el Esquema de Evaluación de Discapacidad de la WHO (WHODAS)⁵.

El WHODAS puede identificarse como un criterio de valoración sistemático en la investigación de resultados de intervención psicológica en adultos, pues es la única medida de funcionamiento que: a) tiene normas de población y datos de validación en diferentes países; b) es bien comprendida a nivel internacional y –a través de su inclusión en el DSM-5– en el país que produce la mayor parte de resultados de tratamiento psicológico (es decir, Estados Unidos); c) ya se está utilizando satisfactoriamente en una gama de estudios internacionales importantes⁶⁻⁸; d) proporciona datos que se pueden analizar fácilmente para estudios de costo-eficacia², lo que incluye posible conversión en variables a nivel de población como años de vida ajustados a la calidad (QALY), que es importante para establecer normativas; y e) se utiliza en investigación en diferentes áreas de la salud, lo que vuelve las mejoras en sus puntuaciones interpretables por una audiencia diferente a los expertos en salud mental.

Cuijpers también resalta la necesidad de recoger datos sobre las perspectivas de quienes se supone que son ayudados por la intervención, los llamados pacientes, clientes, usuarios de servicios, consumidores o personas con experiencia vivida. Aunque las guías de la WHO adoptan las perspec-

tivas de estos y otros interesados clave en consideración, hasta ahora las GDG de la WHO no han numerado resultados definidos por la persona como variables en las preguntas PICO, probablemente debido a la falta de una tradición de investigación sólida para recabar tales datos.

Cabe esperar que esto pueda cambiar en el futuro. De hecho, en la WHO estamos promoviendo el uso de resultados definidos por la persona a través de su inclusión sistemática en nuestros propios RCT de intervenciones psicológicas en poblaciones afectadas por la adversidad⁸. De nuevo, el uso constante del mismo criterio de valoración será importante. En la WHO actualmente utilizamos los Perfiles de Resultados Psicológicos (PSYCHLOPS)⁹ en muchos de nuestros estudios, y hasta ahora las experiencias han sido positivas.

Mostrar los efectos en un criterio de valoración definido por la persona es útil para convencer a escépticos de enfoques éticos¹⁰, quienes en algunos países pueden incluir autoridades sanitarias locales, de que una intervención psicológica recomendada es significativa a nivel local.

Mark van Ommeren

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

El autor es miembro del personal de la WHO. Él es el único responsable de los puntos de vista expresados en esta publicación y no necesariamente representan las decisiones o políticas de la WHO.

1. Cuijpers P. *World Psychiatry* 2019;18:276-85.
2. Dua T, Barbui C, Patel AA et al. *Lancet Psychiatry* 2016;3:1008-12.
3. Tol WA, Barbui C, van Ommeren M. *JAMA* 2013; 310:477-8.
4. World Health Organization. *WHO handbook for guideline development* (2nd ed). Geneva: World Health Organization, 2014.
5. World Health Organization. *Measuring health and disability: manual for WHO Disability Assessment Schedule (WHODAS 2.0)*. Geneva: World Health Organization, 2010.
6. Buttorff C, Hock RS, Weiss HA et al. *Bull World Health Organ* 2012;90:813-21.
7. Jordans MJD, Luitel NP, Garman E et al. *Br J Psychiatry* 2019;215:485-93.
8. Rahman A, Hamdani SU, Awan NR et al. *JAMA* 2016;316:2609-17.
9. Ashworth M, Robinson S, Godfrey E et al. *Prim Care Ment Health* 2005;3:261-70.
10. Headland TN, Pike KL, Harris M. *Emics andetics: the insider/outsider debate*. London: Sage, 1990.

DOI:10.1002/wps.20669

(van Ommeren M. Targets and outcomes of psychological interventions: implications for guidelines and policy. World Psychiatry 2019;18:295-296)

La perspectiva integral del paciente con tratamiento psiquiátrico

En su artículo, Cuijpers¹ claramente describe la situación actual de las psicoterapias de adultos con un trastorno mental. Como él indica, cuáles son los objetivos más importantes y resultados depende de a quién se le haga esta pregunta. Debido a mi experiencia personal de padecer depresión grave, tiendo a tomar la perspectiva de los pacientes cuando pienso en este tema.

Cuando surge un episodio depresivo, se manifiestan síntomas como cavilación, ansiedad indefinible e insomnio y la atención del paciente se enfocará en sentirse mejor y alejarse de pensamientos fatalistas. Desde luego, los pacientes desean invertir energía en reducir los síntomas, pues los trastornos mentales son muy perturbadores.

En teoría, sé que recuperar el bienestar mental no es un objetivo en sí mismo, pues otras áreas de la vida han de recibir también alguna atención, como la familia y las relaciones, el trabajo, los contactos sociales

y los problemas económicos del paciente. Todo se debe abordar para recuperar una vida plena y significativa. Sin embargo, en la práctica ordinaria, difícilmente se aplica esta estrategia integrada, pese al hecho de que, por ejemplo, el estrés por el desempleo o los problemas económicos pueden ser extremadamente problemáticos y pueden muy bien interferir en el restablecimiento del paciente. También es infrecuente involucrar a parejas románticas, padres u otros seres queridos en el tratamiento, si bien a menudo reciben la carga pesada y tienen gran necesidad de apoyo y ayuda para comprender la situación.

En su artículo, Cuijpers concluye que la mayor parte de la investigación sobre los resultados de la psicoterapia se centra en la reducción de los síntomas. Difícilmente hay una investigación sobre objetivos y resultados preferidos que sean definidos por los pacientes. Sin embargo, se hace alusión a un estudio de Battle et al², en el

cual informan cómo pacientes y terapeutas establecen por su cuenta objetivos específicos para el resultado del tratamiento y después evaluaron el logro de los objetivos que habían establecido. Esto es, en mi opinión, la parte central de los tratamientos psicoterapéuticos: establecer objetivos en forma conjunta, definir resultados y evaluar con regularidad los objetivos y resultados establecidos.

En los Países Bajos, se utiliza Medición Sistemática de Resultados (ROM) para facilitar esto. Se espera que todos los pacientes en los servicios especializados en salud mental llenen un cuestionario para evaluar sus problemas de salud mental y monitorear su progreso durante el tratamiento. Hay un debate continuo entre los profesionales clínicos sobre la utilidad de este sistema. Sin embargo, los pacientes a menudo desean implementar este procedimiento, pues ofrece guía en la toma de decisiones compartida y ayuda a estructu-

rar el tratamiento. Sin embargo, a mí nunca se me pidió que llenara tal cuestionario antes o durante el tratamiento, aunque pienso que mi resultado pudo haberse beneficiado de ello. Creo que esto indica que la atención psiquiátrica neerlandesa y probablemente la atención psiquiátrica en muchas otras partes del mundo, puede mejorar bastante.

Desde una perspectiva del paciente, es desmoralizante leer sobre la situación relativa al efecto limitado que el tratamiento psicoterapéutico tiene sobre la depresión y otros trastornos mentales. Además, es claro que los efectos de los antidepresivos también son limitados³. Es desalentador que todavía no se comprendan bien las verdaderas causas de los trastornos mentales, y como resultado el desarrollo de nuevos medicamentos se ha estancado durante años. Mientras tanto, muchos pacientes continúan padeciendo los efectos secundarios de sus medicamentos. Todo esto crea considerable confusión entre los pacientes: ¿En quién deberíamos confiar ahora? ¿Son la psicoterapia y los medicamentos simplemente no tan buenos? Tal vez la atención individual por el terapeuta y la relación terapéutica todavía produzca algunos resultados, pero al parecer cualquier mejora de la enfermedad en el paciente no se puede atribuir al método terapéutico en sí. La situación actual en el tratamiento de los trastornos mentales conduce a muchos

pacientes a optar por intervenciones que no tienen efecto demostrable.

No soy un investigador, pero como paciente me interesan los avances en el campo del tratamiento de los trastornos mentales y sobre todo la depresión. La investigación evidentemente muestra que una combinación de dos métodos de tratamiento (por ejemplo, “fármacos y conversación”) muestra las máximas tasas de respuesta y remisión en pacientes deprimidos. Esto se ha sabido por mucho tiempo, pero aun así los efectos son limitados y es necesario desarrollar nuevas formas de tratamiento combinado.

Cuijpers señala que es lento el avance hacia mejores resultados. Y considera que se necesitan nuevos sistemas para comprender mejor las enfermedades mentales. Hace referencia al proyecto Criterios de Dominios de investigación (RDoC) del US National Institute of Mental Health. Los puntos de referencia en esta iniciativa son las funciones del cerebro y los sistemas neurales que intervienen en funciones (y disfunciones) de la conducta. En congruencia con esto, considero que cabe esperar muchos avances promisorios en el campo de la neuropsicología. En lo personal, participé en una investigación sobre el efecto de la estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS). Este tratamiento se puede implementar en combinación con psicoterapia. Podría ser un método eficaz para tratar la depresión sin efectos secundarios. La rTMS

es, en mi opinión, un buen ejemplo de un tratamiento que muchos pacientes esperan y que exige más investigación sobre sus efectos y potencial para mejorar los resultados.

En general, estoy de acuerdo con las conclusiones extraídas por Cuijpers. No parece ser fácil identificar los mejores objetivos y resultados de la psicoterapia; la perspectiva que se adopte para analizar el problema es muy importante. Como paciente me interesa principalmente la reducción de los síntomas. Creo que muchos pacientes estarán de acuerdo conmigo, pues solo queremos deshacernos de esos estados de ánimo oscuros, trastornos del sueño, temores, pensamientos suicidas, etc. Por otra parte, actuar desde una perspectiva general tarde o temprano puede llevar a una mejor calidad de vida. Sin embargo, no he visto ejemplos de tal estrategia. Como pacientes todavía tenemos mucho que desear.

Bart Groeneweg

Dutch Depression Association, Utrecht, The Netherlands

1. Cuijpers P. *World Psychiatry* 2019;18:276-85.
2. Battle CC, Imber SD, Hoehn-Saric R et al. *Am J Psychother* 1966;20:184-92.
3. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G et al. *Lancet* 2018;391:1357-66.

DOI:10.1002/wps.20670

(Groeneweg B. The all-encompassing perspective of the mental health care patient. World Psychiatry 2019;18:296-297)

El efecto de condición de minoría y contexto social sobre la presentación de depresión y ansiedad: un estudio longitudinal de jóvenes de ascendencia puertorriqueña

Margarita Alegria^{1,3}, Patrick E. Shrout⁴, Glorisa Canino⁵, Kiara Alvarez^{1,3}, Ye Wang¹, Hector Bird⁶, Sheri Lapatin Markle¹, Maria Ramos-Olazagasti⁷, Doryliz Vila Rivera⁵, Benjamin Lê Cook², George J. Musa⁶, Irene Falgas-Bague¹, Amanda NeMoyer^{1,8}, Georgina Dominique¹, Cristiane Duarte⁶

¹Disparities Research Unit, Department of Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA; ²Department of Psychiatry, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; ³Department of Medicine, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; ⁴Department of Psychology, New York University, New York, NY, USA; ⁵Behavioral Sciences Research Institute, University of Puerto Rico Medical School, San Juan, Puerto Rico; ⁶New York State Psychiatric Institute, Columbia University Medical Center, New York, NY, USA; ⁷Child Trends, Bethesda, MD, USA; ⁸Department of Health Care Policy, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

En pocos estudios longitudinales se ha explorado hasta ahora si la condición de minoría en barrios desfavorecidos confiere riesgo de desenlaces negativos en la salud mental, y los mecanismos que posiblemente desencadenan tal riesgo. Investigamos cómo la condición de minoría influye en cuatro desenlaces de la salud mental durante el desarrollo en una muestra étnicamente homogénea de jóvenes puertorriqueños. Evaluamos modelos de riesgo para trastorno depresivo mayor (MDD) y trastorno por ansiedad generalizada (GAD), síntomas depresivos y ansiedad (DAS) y malestar psicológico, a medida que niños puertorriqueños (de 5 a 13 años de edad) pasaban a la edad adulta temprana (15-29 años) en dos lugares, uno donde crecieron como una mayoría (la isla de Puerto Rico) y otro donde eran parte de un grupo minoritario (sur del Bronx, Nueva York). Al inicio, participó una muestra estratificada de 2491 jóvenes puertorriqueños de los dos lugares. Después de la evaluación inicial (Ronda 1), cada joven participante y un cuidador fueron evaluados cada año, durante dos años, para un total de tres lapsos de seguimiento (Rondas 1-3). De abril de 2013 a agosto de 2017, se estableció contacto con los participantes para una entrevista en la Ronda 4, y un total de 2004 personas jóvenes de 15 a 29 años participaron en la evaluación (tasa de respuesta ajustada para elegibilidad = 82,8%). Utilizando un diseño casi experimental, evaluamos las repercusiones de la condición de minoría sobre MDD, GAD, DAS y malestar psicológico. A través de análisis de mediación, exploramos posibles mecanismos subyacentes a las relaciones observadas. Datos de 1863 jóvenes puertorriqueños (después de excluir a los que tenían MDD o GAD durante las Rondas 1-3) indicaron vínculos entre la condición de minoría y tasas más altas de GAD o DAS en el curso de la vida o en el año previo, malestar psicológico en los últimos 30 días en la Ronda 4, así como una tendencia marginal para MDD, incluso después de ajustes. El apoyo social en la infancia y las relaciones con compañeros contribuyeron parcialmente a las diferencias, lo mismo que el conflicto intercultural, la discriminación en el barrio y el trato injusto en la edad adulta temprana. La experiencia de crecer como parte de una minoría, según lo define el contexto, al parecer aumenta los riesgos psiquiátricos, y los mediadores de esta relación son diferencias en las relaciones sociales y un aumento del estrés social. Nuestros hallazgos parecen indicar que las intervenciones en el contexto de barrio más que a nivel individual, podrían tener una influencia importante para disminuir el riesgo de que se presenten trastornos afectivos en jóvenes de minorías.

Palabras clave: Condición de minoría, contexto social, depresión, ansiedad, malestar psicológico, jóvenes, apoyo social, conflicto intercultural, discriminación de barrio, estudio de jóvenes boricuas

(Alegria M, Shrout PE, Canino G et al. The effect of minority status and social context on the development of depression and anxiety: a longitudinal study of Puerto Rican descent youth. World Psychiatry 2019;18:298–307)

La migración entre regiones, países y continentes ha ocurrido a una velocidad sin precedente en el último siglo^{1,2}. Un efecto importante de los procesos de migración es que los grupos de minorías étnicas se forman en regiones que previamente habían sido homogéneas desde el punto de vista étnico. Sociólogos, científicos políticos, economistas, psicólogos e investigadores de la salud han escrito ampliamente sobre las implicaciones sociales, políticas, económicas, psicológicas y de la salud de ser parte de un grupo étnico minoritario³⁻⁵. Existe un consenso de que los grupos de minorías a menudo soportan discriminación y hostigamiento, tienden a ser económicamente desfavorecidos y presentan desenlaces en la salud más deficientes⁶⁻¹⁰. Además, políticos y líderes de grupos mayoritarios suelen propagar estereotipos negativos de grupos de minorías que propician los malos tratos y la deshumanización¹¹⁻¹³.

Cualquier incremento en el riesgo de trastornos de la conducta y mentales a consecuencia de discriminación puede llegar a incorporarse en los estereotipos negativos de un grupo minoritario^{14,15}. Por ejemplo, personas que padecen depresión relacionada con estrés pueden faltar al trabajo y caracterizarse como perezosos. La ansiedad relacionada con el estrés puede manifestarse como irascibilidad o ira que se interpreta como conducta amenazante¹⁶. Una vez establecidos estos estereotipos, crean una explicación esen-

cialista de por qué miembros de grupos de minorías podrían no progresar, lo que permite a la mayoría justificar la discriminación de tales miembros.

La asociación entre condición de grupo minoritario y problemas de salud mental se ha documentado en estudios epidemiológicos¹⁷⁻²⁰. Por ejemplo, estudios longitudinales previos han identificado vínculos entre choque cultural (estrés aculturativo) y síntomas interiorizantes a la vez que reducción del bienestar en jóvenes de origen inmigrante^{21,22}. Sin embargo, esos estudios son limitados por cuanto se centran en categorías de raza/grupo étnico heterogéneas (es decir, asiáticos o latinoamericanos), incluyen solo muestras escolares, no miden desenlaces en la edad adulta y carecen de un grupo de comparación de contexto mayoritario. Además, la literatura existente de menudo no ha logrado identificar los mecanismos subyacentes de las relaciones observadas. Es probable que estas relaciones sean afectadas por efectos de selección (por ejemplo, en el caso de inmigrantes, si individuos más sanos tienen más probabilidades de migrar) o los vínculos entre la condición de minoría y otras variables que pueden incrementar o disminuir el riesgo, como la pobreza. A nuestro entender, se dispone de escasos estudios prospectivos que esclarezcan los mecanismos inherentes a la asociación entre la condición de minoría y el riesgo para la salud mental.

En el presente estudio, analizamos si haber crecido como una minoría étnica podía conferir un riesgo diferencial para depresión y ansiedad y de qué manera lo haría según se representa por cuatro manifestaciones: a) presentación o no presentación de trastorno depresivo mayor (MDD), b) presentación o no presentación de trastorno por ansiedad generalizada (GAD), c) número de síntomas depresivos y ansiedad (DAS), y d) la gravedad del sufrimiento psicológico. Nos centramos en la depresión y la ansiedad porque son los trastornos mentales más frecuentes²³ y se ha demostrado que los afectados por el estrés^{24,25}

Planteamos la hipótesis de que no es el ser miembro de un grupo minoritario específico en sí (por ejemplo, ser latinoamericano), sino la experiencia cognitiva y afectiva de la condición de minoría^{26,27} lo que podría aumentar el riesgo de enfermedades psiquiátricas al repercutir en las interacciones sociales. La exposición a discriminación^{4,28-30} y racismo³¹⁻³⁴ y la percepción de una posición social baja³⁵ son consecuencias de condición de minoría que pueden dar lugar a enfermedades mentales. Esto es aplicable sobre todo cuando hay una exposición acumulada a la violencia (por ejemplo, pandillas, violencia urbana) y otros factores estresantes²⁷. El aumento del riesgo de trastornos mentales en el contexto de tales experiencias negativas pudiera derivar de respuestas subyacentes al estrés fisiológico³⁶⁻³⁸ y de la incertidumbre frecuente en circunstancias sociales que crean una sensación de hipervigilancia³⁹. La condición de minoría podría transformar las interacciones sociales de una persona y amplificar factores estresantes de desventaja social^{27,40-42} que repercuten negativamente en la salud mental^{34,35}.

Al tratar de comprender cómo crecer como parte de un grupo de minoría puede contribuir a trastornos y síntomas de salud mental, el presente estudio llena lagunas de investigación existentes en tres aspectos. En primer lugar, representa uno de los pocos estudios longitudinales en que se evalúan trayectorias del desarrollo de depresión y ansiedad a una edad adulta temprana en un subgrupo latinoamericano homogéneo (es decir, puertorriqueños). En segundo lugar, consta de dos amplias muestras de la población, más que de escuelas. En tercer lugar, compara las trayectorias de desarrollo de jóvenes puertorriqueños en un contexto minoritario con las de jóvenes puertorriqueños en un contexto mayoritario.

Puerto Rico, una isla del Caribe, con 3,4 millones de habitantes, ha sido un territorio estadounidense desde 1898, cuando fue cedido por España como recompensa de guerra⁴³. Aunque los puertorriqueños obtuvieron su ciudadanía estadounidense en 1917, hablan principalmente español y no gozan de los derechos y protecciones de la Constitución de Estados Unidos⁴⁴ hasta que residen en Estados Unidos⁴³. Dadas las altas tasas de pobreza (43,5% de la población de la isla se encuentra por debajo del nivel de pobreza)^{45,46} y la falta de movilidad social, la emigración hacia Estados Unidos continental ha sido común desde la década de 1950. La ciudad de Nueva York y el sur del Bronx se convirtieron en un lugar común para puertorriqueños en las décadas de 1950 y 1960, lo que dio lugar a la población más numerosa de puertorriqueños fuera de la isla^{47,48}. Desde entonces, el sur del Bronx, al igual que la isla de Puerto Rico, ha tenido altas tasas de pobreza, desempleo y exposición a violencia. En 2010, el sur del Bronx fue clasificado por la oficina de censo como el distrito más pobre de Estados Unidos, y un 28,4% de la población vivía por debajo del nivel de pobreza^{49,50}. Un 40% de los niños del Bronx crecía en pobreza en 2010⁵⁰, en comparación con un 56,3% de los niños de Puerto Rico.

Estudiamos a puertorriqueños por cinco motivos principales. En primer lugar, tienen la libertad de desplazarse entre la isla y la parte continental de Estados Unidos sin barreras de inmigración, lo

que limita el riesgo de que este sea un grupo sesgado de migrantes sanos⁵². Al mismo tiempo, son tratados como otras minorías latinoamericanas cuando migran o nacen en la parte continental². En segundo lugar, el diseño de nuestro estudio brinda la oportunidad de evaluar el efecto de entornos nativos y anfitriones sobre el riesgo de un trastorno en un subgrupo étnico homogéneo⁵³. Por ejemplo, si la tasa de un trastorno en generaciones subsiguientes (es decir, en el sur del Bronx, donde muchos jóvenes son segunda generación o subsiguiente) se elevara o redujera en el grupo migratorio, este desenlace indicaría fuertemente que factores ambientales, socio-contextuales y culturales interactúan con vulnerabilidad genética y son la causa de diferencias en las tasas del trastorno⁵⁴.

En tercer lugar, cada subgrupo étnico experimenta de manera diferente la migración y la discriminación. El interés en un subgrupo específico (puertorriqueños) con un elevado riesgo de trastornos mentales⁵⁵ tiene como finalidad evitar combinar todos los latinoamericanos y ocultar efectos de subgrupo importantes⁵⁶. El hecho de que puertorriqueños tengan las tasas más elevadas de trastornos mentales entre subgrupos de latinoamericanos en Estados Unidos⁵⁷, pero bajas tasas en la isla de Puerto Rico⁵⁸, parece indicar que la condición de minoría pudiera desempeñar un papel en el riesgo psicopatológico. En cuarto lugar, en algunos estudios, la condición de minoría se confunde con posición socioeconómica, aunque aquí los dos grupos en gran parte experimentan una condición baja⁵⁹. En quinto lugar, puesto que dos tercios de los trastornos mentales aparecen entre la infancia y la edad adulta joven⁶⁰, comprender este periodo decisivo puede esclarecernos la psicopatología del desarrollo en jóvenes que crecen como miembros de grupos minoritarios, y ayudarnos a identificar mediadores de estas trayectorias de desarrollo. Es importante señalar que aunque en este estudio nos centramos en puertorriqueños, factores determinantes clave y mecanismos del riesgo de condición de minoría podrían ser similares para otros grupos minoritarios.

Con el fin de identificar los mecanismos por los que la condición de minoría pudiera conferir un efecto causal sobre el riesgo de trastornos mentales, nos basamos en el modelo integrativo de García-Coll en niños minoritarios²⁷, enfocándonos en cuatro clases de mecanismos: contexto ambiental y social, contexto cultural y estrés por ser minoría, relaciones con padres y compañeros y factores de vulnerabilidad familiares e individuales. Por "contexto ambiental y social", nos referimos a las características objetivas de un barrio que se han vinculado a riesgo de depresión y ansiedad⁶¹⁻⁷⁰ y la experiencia subjetiva de vivir en un barrio específico. También incluimos el contexto cultural y el estrés por ser minoría que conlleva la respuesta de los jóvenes a sus barrios y sus residentes. Alguna evidencia indica que experiencias inherentes a vivir como miembro de un grupo minoritario en barrios con posición socioeconómica baja durante la infancia (por ejemplo, ser percibido como peligroso o extraño) acentúa las reacciones fisiológicas al estrés y aumenta la probabilidad de que los jóvenes perciban hostilidad en las interacciones neutras con otros⁷¹. Nuestro modelo también incluye relaciones sociales con padres y compañeros (por ejemplo, apoyo, calidez parental) y factores culturales que pudieran repercutir en conductas sociales (por ejemplo, conflicto intercultural, identidad étnica) como potenciales mediadores del riesgo. También analizamos factores de integración social que según hipótesis protegen de las experiencias negativas de la condición de minoría al facilitar la integración social, caracterizada por la interacción positiva entre jóvenes y padres²⁶, el apoyo social parental⁷² y la interacción positiva con compañeros²⁶⁻²⁷. La cuarta serie de factores establece que determinados factores de vulnerabilidad de la familia y el individuo,

Tabla 1. Características demográficas y diferencias de desenlaces ajustados y no ajustados entre jóvenes puertorriqueños (PR) y del sur del Bronx (SB) (N = 1.863)

	Total (N = 1.863)	PR (N = 1.015)	SB (N = 848)	p
Características demográficas de la Ronda 1				
Edad				
5-9 años (%)	53,3	53,8	52,7	0,662
10 + años (%)	46,7	46,2	47,3	
Género				
Masculino (%)	51,4	51,6	51,2	0,877
Femenino (%)	48,6	48,4	48,8	
Edad de madre biológica (años, media)	34,4	34,7	34,1	0,166
Formación educativa de madre biológica				
Inferior a secundaria (%)	33,8	23,5	46,2	<0,001
Diploma de secundaria, escuela vocacional, o superior (%)	66,2	76,5	53,8	
Tasas de prevalencia no ajustadas en Ronda 4				
Diagnóstico de MDD en el curso de la vida (%)	13,8	11,8	16,2	0,017
Diagnóstico de GAD en el curso de la vida (%)	4,1	2,6	5,9	<0,001
Diagnóstico de MDD en los últimos 12 meses (%)	8,2	7,0	9,6	0,066
Diagnóstico de GAD en los últimos 12 meses (%)	2,2	1,1	3,6	<0,001
Síntomas depresivos y de ansiedad (media)	4,8	4,1	5,7	0,002
Síntomas K10 en los últimos 30 días (media)	15,0	14,2	15,9	<0,001
Tasas de prevalencia ajustadas en Ronda 4				
Diagnóstico de MDD en el curso de la vida (%)	13,9	11,9	16,2	0,059
Diagnóstico de GAD en el curso de la vida (%)	4,0	2,4	5,9	<0,001
Diagnóstico de MDD en los últimos 12 meses (%)	8,2	6,9	9,6	0,084
Diagnóstico de GAD en los últimos 12 meses (%)	2,2	1,0	3,6	0,001
Síntomas depresivos y por ansiedad (media)	4,8	4,1	5,7	0,005
Síntomas K10 en los últimos 30 días (media)	15,0	14,3	15,9	<0,001

Las tasas de prevalencia ajustadas se basan en estimaciones de ponderación de propensión. MDD, trastorno depresivo mayor; GAD, trastorno por ansiedad generalizada; K-10, escala de Kesler-10

como antecedentes de MDD y otros trastornos mentales en los padres, además de síntomas de depresión y ansiedad a una edad temprana y la exposición a contextos adversos, pueden exacerbar el riesgo de MDD y GAD, así como el malestar psicológico en adolescentes o adultos jóvenes^{37,38,63}.

MÉTODOS

Participantes

Obtuvimos del Estudio de la Juventud Boricua, un estudio longitudinal con cuatro rondas de datos de una muestra aleatoria de hogares de participantes puertorriqueños (5 a 13 años de edad en la Ronda 1). El estudio fue planificado para ser representativo de la población de jóvenes de Puerto Rico en el sur del Bronx (que habían crecido como una minoría) y en el área metropolitana de San Juan en Puerto Rico (que habían crecido como una mayoría) según lo define el Censo de Estados Unidos del año 2000. Se incluyeron hasta tres niños por hogar de ascendencia puertorri-

queña (es decir, que tenían por lo menos un cuidador principal que se autoidentificaba como puertorriqueño)⁷⁴⁻⁷⁶, para un total de 2491 participantes (1353 jóvenes de Puerto Rico y 1138 del sur del Bronx) en la Ronda 1.

Después de la evaluación inicial, cada participante joven y un cuidador fueron reevaluados cada año durante dos años, para un total de tres lapsos de seguimiento (Rondas 1-3, 2001-2004). De abril de 2013 a agosto de 2017, se estableció contacto con los participantes para una entrevista en la Ronda 4, y un total de 2004 personas jóvenes de 15 a 29 años participó en la evaluación (tasa de respuesta ajustada para elegibilidad = 82,8%).

Se excluyó de la evaluación de la Ronda 4 a jóvenes que tenían alteraciones cognitivas o neurológicas según el informe de la familia, estaban muertos o en prisión durante la obtención de los datos (30 participantes en el sur del Bronx y 40 en Puerto Rico). El motivo más frecuente de la exclusión fue que el participante había fallecido. También se excluyó de los análisis a participantes con datos iniciales faltantes o con un diagnóstico de MDD o GAD en la infancia, según se evaluó durante las Rondas 1-3 a través del Esquema de Entrevista Diagnóstica para Niños-IV (DISC-IV)⁷⁷ (N=68).

Parámetros

Los datos demográficos (es decir, edad y género de participantes, edad materna, escolaridad del padre, ingresos familiares) fueron obtenidos del informe de los padres en la Ronda 1.

Datos del Censo del 2000 de la Encuesta de la Comunidad Estadounidense⁷⁸ fueron utilizados para evaluar el contexto ambiental objetivo en la Ronda 3, es decir, para calcular, al nivel de grupo de bloque de censo, la proporción de individuos que vivían por debajo del nivel de pobreza, de hogares dirigidos por mujeres con un niño menor de 18 años, o de hogares que se habían mudado en los últimos cinco años y de residentes latinoamericanos. Los datos policíacos de delitos al nivel de distrito de 2002 fueron equiparados con grupos de bloque del censo, y las tasas de homicidios en 2002 de cada lugar fueron utilizadas como indicadores de delincuencia. Utilizamos la tasa de homicidios como el único indicador de delincuencia para este estudio, pues otros indicadores (por ejemplo, frecuencias de asalto, robo y violación) están sujetos a variaciones de notificación y definición entre los lugares.

Caracterizamos el contexto ambiental subjetivo en la Ronda 3 con base en el informe de los padres y los jóvenes. Evaluamos cuatro variables: características de barrio comunicadas por progenitor, evaluación de vigilancia del barrio comunicada por progenitor, exposición a violencia comunicada por joven y vigilancia parental comunicada por progenitor. Las características de barrio incluyeron la percepción de los problemas del barrio por parte de progenitor, como terrenos baldíos, delincuencia y contaminación. La vigilancia del barrio designó el grado en el cual vecinos vigilan e intervienen en situaciones en las que hay problemas de seguridad o conductas problemáticas que pudieran repercutir en los niños. La exposición a la violencia fue una medida continua derivada del reporte de exposición a sucesos violentos por los jóvenes (para cada suceso, se le preguntaba al participante si lo había presenciado de manera directa, si había visto que le ocurriese a alguien más o escuchado que hubiese ocurrido; se utilizó para los análisis una suma ponderada, en la cual a la experiencia directa se le daba más importancia.). La vigilancia parental designó el grado en el cual el progenitor comunicaba la vigilancia de sus propios hijos (por ejemplo, supervisión directa y toques de queda).

Evaluamos el contexto cultural en la Ronda 3 utilizando dos variables: grado de aculturación comunicado por los jóvenes (por ejemplo, preferencia de lenguaje, grupo étnico de amigos cercanos, orgullo étnico) y nivel de integración familiar informado por progenitor (valor cultural asignado a la cohesión e integración de la familia). Caracterizamos el estrés minoritario en la Ronda 3 utilizando un módulo de estrés cultural que evaluó tres variables: discriminación comunicada por progenitor y jóvenes en el barrio, estrés cultural de la familia comunicado por progenitor y estrés cultural social comunicado por progenitor y jóvenes (por ejemplo, tener problemas a consecuencia de no hablar bien inglés o ser puertorriqueño, sentirse sin pertenencia a Puerto Rico ni a Estados Unidos).

Evaluamos el contexto social de los jóvenes en la Ronda 3 utilizando calidad de relación de calor materno/progenitor-niño comunicada por progenitor, nivel de apoyo social comunicado por progenitor, nivel de apoyo social notificado por los jóvenes y relación positiva con compañeros notificada por jóvenes.

Tomamos en cuenta tres factores de riesgo psicológico adicionales en la Ronda 3: depresión materna comunicada por progenitor (diagnóstico el año previo por la información de síntomas por progenitor), trastornos mentales generales comunicados por progenitor (depresión, tentativas de suicidio y uso de sustancias),

Tabla 2. Mediadores de desenlaces de salud mental en la Ronda 4 señalados por análisis de ruta a (N = 1.863)

Mediadores	Diferencias entre SB y PR, β (SE)
Características demográficas iniciales	
Formación educativa reportada por progenitor en Ronda 1: secundaria y superior	-0,11 (0,03)***
Contexto de barrio en la infancia (datos a nivel de área)	
Proporción de hogares dirigidos por mujer con hijo menor de 18	0,22 (0,01)***
Proporción de hogares que se mudaron en los últimos 5 años	0,10 (0,01)***
Proporción de residentes latinoamericanos	-0,33 (0,02)***
Tasa anual de homicidios en 2002	-0,08 (0,02)***
Contexto de barrio en la infancia (reportado por participante)	
Reporte de características de barrio por progenitor en la Ronda 3	4,59 (1,19)***
Reporte de vigilancia de barrio por progenitor en la Ronda 3	-1,71 (0,31)***
Reporte de vigilancia parental por progenitor en la Ronda 3	0,57 (0,15)***
Reporte de exposición a violencia por joven en la Ronda 3	1,82 (0,24)***
Contexto social en la infancia	
Reporte de apoyo social por progenitor en la Ronda 3	-0,39 (0,04)***
Reporte de apoyo social por joven en la Ronda 3	-0,17 (0,03)***
Reporte de relaciones con compañeros por joven en la Ronda 3	-0,59 (0,06)***
Contexto cultural y estrés de minoría en la infancia	
Reporte de integración familiar por progenitor en la Ronda 3	-0,10 (0,04)**
Reporte de discriminación por progenitor en la Ronda 3	0,55 (0,12)***
Reporte de estrés cultural en la familia por progenitor en la Ronda 3	0,63 (0,19)**
Reporte de estrés cultural social por joven en la Ronda 3	-0,93 (0,08)***
Reporte de aculturación por joven en la Ronda 3	1,88 (0,03)***
Contexto cultural y estrés de minoría en la edad adulta joven	
Reporte de conflicto intercultural por joven en Ronda 4	0,49 (0,11)***
Reporte de discriminación en barrio por joven en Ronda 4	4,38 (0,47)***
Reporte de estrés de minoría por joven en Ronda 4	2,35 (0,24)***
Reporte de trato injusto por joven en Ronda 4	0,49 (0,11)***
Reporte de integración familiar por joven en Ronda 4	-0,52 (0,24)*
Reporte de identidad étnica por joven en Ronda 4	-1,15 (0,12)***

Solo se reportan mediadores significativos a un nivel de $\leq 0,05$; SB, sur del Bronx; PR, Puerto Rico

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

y número de eventos estresantes en la vida informado por jóvenes (por ejemplo, fallecimiento de un ser querido).

Diversas variables culturales en la adolescencia tardía o en la edad adulta joven recopiladas al mismo tiempo que los datos de variables en la Ronda 4 también fueron analizadas como potenciales mediadores. Esos factores comprendieron dos parámetros de contexto cultural comunicados por jóvenes, (integración familiar,

Tabla 3. Mediadores del efecto de condición de minoría en la Ronda 3 sobre desenlaces de salud mental en la Ronda 4 (N = 1.863)

Desenlace	MDD en el curso de la vida	MDD el año previo	GAD en el curso de la vida	GAD en el año previo	DAS	K10
C (sin mediador)	0,22	0,21	0,98***	1,28***	1,20*	1,39***
Proporción de hogares que se mudaron en los último 5 años en la Ronda 3						
Efecto de mediación	–	–	–	–	–	0,31 (0,03-0,63)
a	–	–	–	–	–	0,09***
b	–	–	–	–	–	3,45*
Reporte de exposición a violencia por joven en la Ronda 3						
Efecto de mediación	–	–	–	–	–	0,14 (0,02-0,29)
a	–	–	–	–	–	1,63***
b	–	–	–	–	–	0,09*
Apoyo social reportado por jóvenes en la Ronda 3						
Efecto de mediación	–	0,08 (0,02-0,18)	–	–	0,18 (0,01-0,40)	–
a	–	–0,17***	–	–	–0,17***	–
b	–	–0,46*	–	–	–1,04*	–
Relaciones con compañeros reportadas por joven en la Ronda 3						
Efecto de mediación	–	0,12 (0,01-0,26)	–	–	0,50 (0,17-0,83)	0,38 (0,20-0,58)
a	–	–0,59***	–	–	–0,59***	–0,59***
b	–	–0,18*	–	–	–0,74**	–0,64***

Se reportan coeficientes de regresión no estandarizados e intervalos de confianza del 95% corregidos con respecto a sesgo. a, efecto de la variable independiente (condición de minoría) sobre el mediador; b, efecto de mediador sobre la variable dependiente cuando se efectuó el control para la variable independiente; c, efecto de la variable independiente sobre la variable dependiente; MDD, trastorno depresivo mayor; GAD, trastorno por ansiedad generalizada; DAS, síntomas depresivos y de ansiedad; K10, escala de Kessler-10

*p<0,005; **p<0,01; ***p<0,001

identidad étnica) y seis medidas de estrés comunicadas por jóvenes (trato injusto, estrés cultural, conflicto intercultural, estrés minoritario, vigilancia acentuada, discriminación en el barrio).

Como criterios de valoración en la Ronda 4, examinamos diagnóstico de MDD y GAD en el curso de la vida y en el año previo, DAS en el curso de la vida y malestar psicológico en los 30 días previos. Los diagnósticos de MDD y GAD se derivaron de la Entrevista Diagnóstica Internacional Compuesta (CIDI)⁷⁹. Se calculó DAS en el curso de la vida como una puntuación compuesta derivada de preguntas incluidas en los módulos de CIDI para depresión y ansiedad. El malestar psicológico en los últimos 30 días se evaluó mediante la escala de síntomas K-10⁸⁰.

Análisis estadísticos

Evaluamos tasas de prevalencia no ajustadas para MDD, GAD, DAS y malestar psicológico en muestras del sur de Bronx y puertorriqueñas en la Ronda 4.

Luego evaluamos diferencias ajustadas en las tasas de prevalencia utilizando ponderaciones de muestreo del Estudio de la Juventud Boricua reajustadas, que después se ajustaron una vez más utilizando ponderaciones de puntuación de propensión. En las ponderaciones muestrales se tomó en cuenta la probabilidad de que los hogares de individuos fuesen seleccionados con base

en un diseño de muestreo de cada lugar; fueron postestratificadas para representar la distribución por edad y género de jóvenes puertorriqueños en ambos lugares al inicio utilizando datos del Censo de Estados Unidos de 2000; y tasas ajustadas por falta de respuesta y deserción en la Ronda 4. Estas ponderaciones muestrales fueron luego reajustadas de manera que cada muestra fue ponderada en forma proporcional al tamaño de la muestra casi igual en cada lugar. En el último ajuste utilizó la probabilidad prevista (o puntuación de propensión) de vivir en Puerto Rico o en el sur del Bronx empleando la edad joven, el género, la edad materna y la escolaridad materna, para tomar en cuenta las diferencias iniciales. Esta estrategia es parecida a la asignación aleatoria de participantes que viven en uno o en el otro lugar. Para evaluar las diferencias de lugar, efectuamos regresión de cada variable de valoración sobre características de lugar e iniciales. Ajustamos modelos lineales ponderados para las variables continuas y modelos logit para variables binarias y utilizamos errores estándar agrupados robustos en heteroskedasticidad para tomar en cuenta la correlación intra-barrio e intrafamilia.

Evaluamos vías potenciales que pudiesen explicar las diferencias observadas siguiendo el modelo integrativo de Garcia Coll²⁷. Como ya se mencionó, nos centramos en cuatro mecanismos potenciales: contexto medioambiental y social (características objetivas y experiencia subjetiva de barrio), contexto cultural y factores de estrés de minorías (estrés cultural, aculturación, experiencias de dis-

Tabla 4. Medidores del efecto de condición de minoría en la Ronda 4 sobre los desenlaces de salud mental en la Ronda 4 (N = 1.863)

Desenlace	MDD en el curso de la vida	MDD el año previo	GAD en el curso de la vida	GAD en el año previo	DAS	K10
C (sin mediador)	0.22	0.21	0.98***	1.28***	1.20*	1.39***
Conflicto intercultural en Ronda 4						
Efecto de mediación	0.13 (0.07-0.22)	0.13 (0.06-0.24)	0.11 (0.04-0.25)	0.18 (0.06-0.39)	0.67 (0.37-1.06)	0.46 (0.26-0.72)
a	0.48***	0.48***	0.48***	0.48***	0.48***	0.48***
b	0.23***	0.21***	0.22***	0.29***	1.40***	0.96***
Discriminación en el barrio en la Ronda 4						
Efecto de mediación	0.21 (0.11-0.32)	0.21 (0.09-0.34)	0.19 (0.05-0.34)	0.25 (0.06-0.45)	1.00 (0.63-1.42)	0.80 (0.55-1.07)
a	4.42***	4.42***	4.42***	4.42***	4.42***	4.42***
b	0.04***	0.04***	0.04***	0.04***	0.23***	0.18***
Estrés de minoría en la Ronda 4						
Efecto de mediación	0.11 (0.03-0.20)	0.16 (0.05-0.26)	–	0.17 (0.02-0.36)	0.49 (0.25-0.81)	0.61 (0.40-0.86)
a	1.26***	1.26***	–	1.26***	1.26***	1.26***
b	0.09*	0.13**	–	0.14*	0.38***	0.48***
Identidad étnica en la Ronda 4						
Efecto de mediación	0.13 (0.02-0.24)	0.14 (0.02-0.26)	–	–	0.47 (0.09-0.84)	0.21 (0.01-0.43)
a	–1.23***	–1.23***	–	–	–1.23***	–1.23***
b	–0.10*	–0.11*	–	–	–0.38**	–0.17*
Trato injusto en la Ronda 4						
Efecto de mediación	–	–	–	–	0.47 (0.08-1.25)	0.27 (0.04-0.76)
a	–	–	–	–	0.42***	0.42***
b	–	–	–	–	1.10*	1.10*

Se reportan coeficientes de regresión no estandarizados e intervalos de confianza del 95% corregidos con respecto a sesgo. a, efecto de la variable independiente (condición de minoría) sobre el mediador; b, efecto de mediador sobre la variable dependiente cuando se efectuó el control para la variable independiente; c, efecto de la variable independiente sobre la variable dependiente; MDD, trastorno depresivo mayor; GAD, trastorno por ansiedad generalizada; DAS, síntomas depresivos y de ansiedad; K10, escala de Kessler-10

*p<0,005; **p<0,01; ***p<0,001

crimación), relaciones sociales con padres y compañeros (apoyo social, calidez parental) así como factores de vulnerabilidad de la familia/individuo (psicopatología parental, exposición del niño a eventos adversos)^{37,38,73}.

Utilizamos análisis de mediación para investigar posibles mecanismos subyacentes a diferencias de lugar, comenzando con un análisis de ruta a (efectuando regresión de cada mediador sobre la condición de minoría) para reducir posibles mediadores. Evaluamos el efecto mediado por cada candidato sobre cada variable y utilizamos la estrategia de modelo contrafactual^{81,82} para estimar el efecto directo remanente de la condición de minoría y el efecto indirecto/mediado. Aplicamos el método de bootstrap para tomar en cuenta estratificación y muestreo en el estudio original, y utilizamos datos no imputados para soslayar las limitaciones computacionales impuestas por la simulación de las muestras de bootstrap e imputadas. Se dispone de más detalles sobre parámetros y análisis para quien lo solicite.

RESULTADOS

En total, 2004 participantes jóvenes (921 del sur del Bronx, 1083 de Puerto Rico) y 1180 cuidadores (490 en el sur del Bronx, 690 de Puerto Rico) completaron las entrevistas de la Ronda 4.

Entre los participantes de la Ronda 1 elegibles, un 82,8% de adultos jóvenes y un 73,6% de cuidadores participaron. Para este estudio, eliminamos 68 participantes que cumplían los criterios de depresión o trastornos por ansiedad durante las Rondas 1-3 y 73 participantes con información inicial faltante, lo que dio lugar a una muestra final de 1863 jóvenes.

Como se muestra en la Tabla 1, las tasas no ajustadas de MDD, GAD, DAS y malestar psicológico fueron más altas en jóvenes del sur del Bronx que en jóvenes puertorriqueños (cinco de seis diferencias fueron estadísticamente significativas y una no alcanzó la significancia estadística), pese a que las tasas de prevalencia de MDD y GAD habían sido similares entre los lugares durante las primeras tres Rondas (resultados disponibles a petición). Los cocientes de riesgo para trastornos por ansiedad y depresivos fluctuaron de 3,3 (GAD en el año previo) a 1,4 (MDD en el curso de la vida). La Tabla 1 muestra que en los dos sitios, los participantes fueron similares en cuanto a edad, género y edad de la madre al inicio, pero diferentes en la escolaridad de la madre (más baja en jóvenes del sur del Bronx).

Después de ajustes con respecto a la puntuación de propensión, los resultados en gran parte fueron similares, aunque el MDD en el curso de la vida (p=0,059) y el MDD en el año previo (p=0,084) no alcanzaron la significancia estadística. Sin embargo, dada una tendencia a diferencias de lugar en estos desenlaces, los analizamos

de nuevo mediante análisis de mediación subsiguientes para evitar pasar por alto efectos pequeños⁸³.

Para determinar si la condición de minoría explicaba el aumento de depresión y riesgo de ansiedad, evaluamos una serie de modelos de mediación⁸⁴, según se describió antes. La Tabla 2 muestra las 23 variables que se relacionaron significativamente con lugar, de 35 posibles variables. Los jóvenes del sur del Bronx residieron, durante la etapa tardía de la infancia y la fase temprana de la adolescencia, en barrios que tenían sustancialmente más hogares dirigidos por mujeres y mayor movilidad geográfica que sus contrapartes en Puerto Rico. Los progenitores que vivían en el sur del Bronx reportaron características de barrio y vigilancia de barrio más deficientes, y se involucraban más en la vigilancia parental. En congruencia con los informes de progenitores, los jóvenes del sur del Bronx comunicaron experimentar más exposición a la violencia en su barrio. En relación con el contexto social, progenitores y jóvenes que vivían en el sur del Bronx informaron menos apoyo social. Además, informantes jóvenes en el sur del Bronx reportaron tener peores relaciones con compañeros. Los progenitores que vivían en el sur del Bronx reportaron un menor nivel de integración familiar, más discriminación y más problemas culturales de la familia. En la edad adulta temprana, los informantes reclutados del sur del Bronx refirieron experimentar más conflictos interculturales, discriminación en el barrio, estrés de minorías y trato injusto, que los que crecieron en Puerto Rico. Estos informantes también reportaron tener niveles más bajos de integración familiar e identidad étnica más débil que sus contrapartes puertorriqueñas.

La Tabla 3 presenta todos los mediadores significativos en la Ronda 3. La relación entre condición de minoría y más malestar psicológico reportada en la Ronda 4 fue mediada parcialmente por más movilidad residencial (efecto de mediación: 0,31; IC 95%: 0,03-0,63) y más exposición a violencia (efecto de mediación: 0,14, IC 95%: 0,02-0,29) en el sur del Bronx. Menos apoyo social de la familia y amigos entre los jóvenes del sur del Bronx medió la relación entre la condición de minoría en el diagnóstico de MDD en el año previo lo mismo que de DAS en la Ronda 4. Por último, relaciones deficientes con compañeros en la Ronda 3 mediaron la relación entre condición de minoría y diagnóstico de MDD, DAS y malestar psicológico en el año previo en la Ronda 4.

Llevamos a cabo análisis de mediación adicionales con los datos recabados en la Ronda 4. Como se muestra en la Tabla 4, el conflicto intercultural (es decir, entre costumbres de puertorriqueños/latinoamericanos y estadounidenses) fue mayor mediador de GAD en el curso de la vida (efecto de mediación: 0,11, IC 95%: 0,04-0,25) y en el año previo (efecto de mediación: 0,18, IC 95%: 0,06-0,39) entre los informantes del sur del Bronx. De hecho, el mayor conflicto intercultural y la discriminación en el barrio reportados por jóvenes ayudaron a explicar las diferencias entre jóvenes del sur del Bronx y de Puerto Rico para todas las variables evaluadas en la Ronda 4. El aumento del estrés de minoría (percepción de actitudes negativas de vecinos/trato hacia minorías), la identidad étnica más débil y más trato injusto (percepción de actitudes y trato negativos de los vecinos hacia la persona) entre los jóvenes del sur del Bronx explicaron parcialmente los efectos de condición de minoría en algunas de las variables analizadas.

Por último, evaluamos el efecto conjunto de múltiples mediadores en la Ronda 4 sobre la relación entre lugar y GAD, DAS y malestar psicológico. Para el GAD en el curso de la vida, un 21% del efecto total del lugar fue mediado por el efecto combinado de conflicto intercultural y discriminación en el barrio. Para el GAD en el año previo, un 30% del efecto total en el lugar fue mediado por

el efecto combinado de conflicto intercultural, estrés de minoría y discriminación en el barrio. Para el GAD en el curso de la vida lo mismo que en el año previo, la discriminación en el barrio tuvo el máximo efecto de todos los mediadores. Para los DAS y el malestar psicológico, las diferencias de lugar desaparecieron después de incorporar los cinco mediadores en su totalidad, de manera que la discriminación en el barrio y el conflicto intercultural contribuyeron a la máxima proporción del efecto mediado.

También observamos efectos protectores de crecer en el sur del Bronx, lo que indica que el efecto de la condición de minoría sobre los desenlaces en la salud mental pudo por lo demás haber sido más importante. Por ejemplo, el nivel de aculturación reportado por jóvenes en la Ronda 3 protegió contra trastorno depresivo mayor en el año previo en la Ronda 4 ($b=-0,37$, $p<0,05$) y se correlacionó positivamente con la categoría de minoría ($a=1,88$, $p<0,001$). El efecto directo de la condición de minoría aumentó después que incorporamos el nivel de aculturación como un mediador. Se observaron efectos protectores similares para la menor tasa de homicidios en el barrio y mayor proporción de hogares dirigidos por mujeres en jóvenes del sur del Bronx. Se dispone de más detalles sobre todos los análisis para quien lo solicite.

DISCUSIÓN

A nuestro entender, este es el único estudio longitudinal con cuatro Rondas de datos de una muestra étnicamente homogénea de jóvenes que vivían en dos contextos (uno en el cual son la mayoría y otro en el cual son una minoría) en que se analiza la repercusión potencial de la condición de minoría y el contexto social sobre la presentación de síntomas interiorizantes y trastornos en la edad adulta temprana. También es el primer estudio longitudinal a gran escala en que se trató de comprender mejor lo que conduce a un aumento en los riesgos psiquiátricos a medida que los jóvenes de minorías experimentan el cambio de la infancia a la edad adulta temprana.

Investigamos no solo si, sino también cómo, experiencias de la condición de minoría confieren un riesgo para MDD, GAD, DAS y malestar psicológico. La importancia del estudio radica en demostrar que no es el riesgo individual, sino más bien el contexto medioambiental y social el que desempeña un papel destacado en el desarrollo de trastornos interiorizantes. Los resultados demostraron que los jóvenes puertorriqueños que crecen como minorías en el sur del Bronx tenían más riesgo de estos problemas, que jóvenes similares que crecían como parte de la mayoría en Puerto Rico, aun bajo condiciones similares de pobreza. Los hallazgos son congruentes con otras investigaciones que indican que el estrés social relacionado con la discriminación y la baja posición social percibida pueden contribuir a ansiedad y trastornos depresivos y síntomas en el curso del tiempo⁸⁵, desplazando el centro de atención en jóvenes individuales al contexto social como una oportunidad significativa para la intervención. Puesto que los niños se reflejan en un espejo social negativo en el contexto de su condición de minoría, con peores experiencias con compañeros y menos apoyo social, adquieren más riesgo de trastornos interiorizantes.

Estos hallazgos podrían tener implicaciones para jóvenes inmigrantes en su entorno de acogida y resaltan la importancia de las relaciones sociales positivas para garantizar que los jóvenes progresen, aun en condiciones de pobreza. Experiencias de "otredad" más que integrar a aquellos cuyas características culturales y físicas, lenguaje o acento pueden ser diferentes, o cuya afiliación

está vinculada a un menor poder político, económico o social, son nocivas para nuestra sociedad y podrían conferir más riesgo de enfermedad futura.

Nuestros hallazgos resaltan la importancia de las relaciones y apoyos sociales en la infancia, pues estos factores explican en parte el vínculo de la condición de minoría con desenlaces más desfavorables. En congruencia con investigación previa, el rechazo de compañeros parece contribuir a síntomas interiorizantes, mientras que el apoyo familiar positivo puede proteger contra este desenlace^{86,87}. Jóvenes de orígenes minoritarios pueden hacer frente a contextos en los cuales no está claro en quién pueden confiar. En consecuencia, es más probable que lleguen a juzgar situaciones sociales como amenazantes y reaccionen en consecuencia, lo que disminuye sus oportunidades para relaciones positivas con semejantes⁸⁸. Pese a los beneficios observados que la dinámica cultural tiene sobre la salud mental de jóvenes latinoamericanos, los recursos culturales pueden no ser siempre adecuados para proteger contra efectos psicológicos de la discriminación por compañeros⁸⁹. Las relaciones más deficientes con compañeros que se reportaron en el sur del Bronx también pueden reflejar una falta de redes sociales disponibles o más aislamiento a causa de violencia en la comunidad⁹⁰.

Nuestros hallazgos también indican que la movilidad residencial y la violencia en los barrios median el efecto de la condición de minoría sobre los desenlaces negativos en la salud mental. La violencia en la comunidad puede crear un entorno en el que las personas tengan temor a salir e interactuar con otros⁹¹. Esto podría limitar las opciones para relacionarse con pares y para la congregación social. Lo que es importante, el sur del Bronx tuvo una tasa más baja de homicidios que Puerto Rico; nuestros hallazgos indican que, si no es por esta diferencia, los jóvenes del sur del Bronx habrían experimentado desenlaces negativos aún más fuertes. Otros factores del barrio (por ejemplo, vigilancia del barrio) pueden desempeñar papeles protectores a edades más jóvenes, pero al parecer son menos relevantes para los desenlaces en la salud mental durante la edad adulta. A medida que crecen los niños, podrían tener más independencia, y la vigilancia parental podría no ser tan eficaz para proteger a los jóvenes de interacciones negativas.

El conflicto intercultural progenitor-adolescente intervino en la relación entre la condición de minoría y la salud mental deficiente, y a la vez actuó como un fuerte factor de riesgo longitudinal para los síntomas interiorizantes. A medida que los jóvenes latinoamericanos crecen en un medioambiente que podría exigir integración a las normas estadounidenses, esto podría aumentar el conflicto con los padres y otros miembros de la familia que desean mantener normas y valores puertorriqueños. La aculturación puede ayudar a los jóvenes a salir adelante y adaptarse a normas y valores de su contexto social, convirtiéndose en gestores de la integración social y la movilidad, pero crea tensiones en el entorno de la familia. Sin embargo, vínculos entre aculturación y desenlaces en la salud mental son difíciles de establecer en todos los lugares, pues el concepto de aculturación puede significar cosas diferentes en Puerto Rico que en Estados Unidos continental. Se necesita más investigación para comprender mejor cómo los jóvenes se aculturaron en entornos de acogida y nativos y cómo esto varía según el periodo de desarrollo.

Desde nuestra perspectiva ecológica, la discriminación percibida (discriminación de barrio, estrés minoritario, trato injusto) y los factores culturales (identidad étnica, conflicto intercultural) informados en la Ronda 4 también explicaron diferencias en los lugares en cuanto a riesgos de depresión y trastornos por ansiedad. El vínculo entre discriminación y síntomas interiorizantes puede estar relacionado con cambios fisiológicos en la respuesta natural

del cuerpo al estrés (por ejemplo, eje hipotalámico-hipofisario, niveles de cortisol elevados⁴⁰) de un modo similar a la inducida por depresión y ansiedad⁹³. Aunque el empleo de datos de factores mediadores y desenlaces obtenidos al mismo tiempo puede plantear dudas sobre la dirección de la relación entre estas variables –por ejemplo, jóvenes con depresión o ansiedad en la Ronda 4 podrían también percibir más discriminación en la Ronda 4– el hecho de que este patrón se observara entre jóvenes del sur del Bronx pero no tan fuertemente entre puertorriqueños parece indicar lo contrario. En consecuencia, al parecer las experiencias de discriminación en un contexto minoritario contribuyen a un aumento del riesgo de trastornos mentales.

Nuestros resultados indican la relevancia del apoyo parental y por compañeros como mecanismos de amortiguación del estrés que pueden mitigar experiencias tóxicas de discriminación y preocupaciones de rechazo en un contexto minoritario^{91,94}. Pueden propiciar un sentido de pertenencia y adaptación, contrarrestando el espejo social en otras experiencias cotidianas. Los factores culturales también precisan atención, pues el conflicto intercultural con la familia puede tener efectos nocivos en este contexto, donde son escasas las fuentes de ayuda. Para jóvenes latinoamericanos, las familias a menudo sirven de fuente de conexión, identidad y anclaje de costumbres culturales; en consecuencia, la desintegración familiar podría dejar a los jóvenes sintiéndose marginados y desvinculados⁹⁵⁻⁹⁷.

Reconocemos las limitaciones del estudio. Principalmente, no podemos deslindar los efectos de lugar de los efectos de condición de minoría; por tanto, buscamos reproducir los resultados en otros sitios. Aunque efectuamos el ajuste con respecto a edad en nuestros análisis, el amplio rango de edad (15-29 años) entre participantes de la Ronda 4 podría ocultar importantes interacciones entre edad y condición de minoría; esta posibilidad se analizará en investigación futura. Por último, es posible que los participantes se hubiesen visto afectados por cambios sociopolíticos más trascendentes que tuvieron lugar durante la recolección de datos. En Puerto Rico, este estudio coincidió con una crisis económica agravada; en el sur del Bronx, el costo creciente de la vida y el aburguesamiento condujeron a un aumento de la movilidad. Cabe hacer notar que un 90,9% de la muestra de Puerto Rico se mantuvo en la isla en la Ronda 4, mientras que un 85,8% de la muestra del sur del Bronx se mantuvo dentro de 160 kilómetros alrededor de esta zona.

Nuestros hallazgos señalan la importancia de abordar el estrés tóxico que conlleva prever y experimentar discriminación como adolescente minoritario⁹⁸. Los resultados resaltan la importancia del apoyo social y de las relaciones fuertes con compañeros, lo que indica que las intervenciones sociales se podrían enfocar en relaciones sociales más que en el joven individual para ayudar a combatir la epidemia de depresión y ansiedad que afecta a personas jóvenes^{91,99}. Las estrategias de salud pública que se dirigen a interacciones sociales más que a intervenciones clínicas pueden tener una mejor oportunidad de abordar la falta de inclusión y la “otredad” que crea un espejo social negativo y pone en peligro la salud mental.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio fue financiado por el US National Institutes of Health (apoyos No. R01MH098374, R01MH56401, R01DA033172, R03AA020191, R01MD009719, K23MH112841 y T32MH019733). El contenido de este artículo es responsabilidad

exclusiva de los autores y no necesariamente representa los puntos de vista del National Institutes of Health de Estados Unidos. N. Ali y S. McPeck de la Disparities Research Unit del Massachusetts General Hospital contribuyeron en grado significativo al desarrollo y revisión del manuscrito. A los autores les gustaría agradecer al personal de investigación que preparó los materiales y recolectó datos, y sobre todo a los participantes que generosamente brindaron su tiempo para el estudio.

BIBLIOGRAFÍA

- Eurostat. Migration and migrant population statistics. <https://ec.europa.eu/eurostat/statistics>.
- Pew Research Center. Immigration's impact on past and future U.S. population change. <http://www.pewhispanic.org>.
- Contrada RJ, Ashmore RD, Gary ML et al. Measures of ethnicity-related stress: psychometric properties, ethnic group differences, and associations with well-being. *J Appl Soc Psychol* 2001;31:1775-820.
- Finch BK, Kolody B, Vega WA. Perceived discrimination and depression among Mexican-origin adults in California. *J Health Soc Behav* 2000;41:295-313.
- Klonoff EA, Landrine H, Ullman JB. Racial discrimination and psychiatric symptoms among Blacks. *Cultur Divers Ethnic Minor Psychol* 1999;5:329-39.
- Krieger N. Does racism harm health? Did child abuse exist before 1962? On explicit questions, critical science, and current controversies: an ecosocial perspective. *Am J Public Health* 2008;98(Suppl. 1):S20-5.
- Mays VM, Cochran SD, Barnes NW. Race, race-based discrimination, and health outcomes among African Americans. *Annu Rev Psychol* 2007;58:201-25.
- Pascoe EA, Smart Richman L. Perceived discrimination and health: a meta-analytic review. *Psychol Bull* 2009;135:531-54.
- Williams DR, Mohammed SA. Discrimination and racial disparities in health: evidence and needed research. *J Behav Med* 2009;32:20-47.
- Williams DR, Yu Y, Jackson JS et al. Racial differences in physical and mental health: socio-economic status, stress and discrimination. *J Health Psychol* 1997;2:335-51.
- Adegbembo AO, Tomar SL, Logan HL. Perception of racism explains the difference between Blacks' and Whites' level of healthcare trust. *Ethn Dis* 2006;16:792-98.
- Brondolo E, Brady N, Thompson S et al. Perceived racism and negative affect: analyses of trait and state measures of affect in a community sample. *J Soc Clin Psychol* 2008;27:150-73.
- Inzlicht M, Aronson J, Mendoza-Denton R. On being the target of prejudice: educational implications. In: Butera F, Levine J (eds). *Coping with minority status: responses to exclusion and inclusion*. New York: Cambridge University Press, 2009:13-36.
- McLaughlin KA, Hilt LM, Nolen-Hoeksema S. Racial/ethnic differences in internalizing and externalizing symptoms in adolescents. *J Abnorm Child Psychol* 2007;35:801-16.
- Paradies Y. A systematic review of empirical research on self-reported racism and health. *Int J Epidemiol* 2006;35:888-901.
- Park IJ, Wang L, Williams DR et al. Does anger regulation mediate the discrimination-mental health link among Mexican-origin adolescents? A longitudinal mediation analysis using multilevel modeling. *Dev Psychopathol* 2017;53:340-52.
- Lee M-J, Liechty JM. Longitudinal associations between immigrant ethnic density, neighborhood processes, and Latino immigrant youth depression. *J Immigr Minor Health* 2015;17:983-91.
- Park IJK, Du H, Wang L et al. Racial/ethnic discrimination and mental health in Mexican-origin youths and their parents: testing the "linked lives" hypothesis. *J Adolesc Health* 2018;62:480-7.
- Park IJK, Du H, Wang L et al. The role of parents' ethnic-racial socialization practices in the discrimination-depression link among Mexican-origin adolescents. *J Clin Child Adolesc Psychol* (in press).
- Park IJK, Wang L, Williams DR et al. Coping with racism: moderators of the discrimination-adjustment link among Mexican-origin adolescents. *Child Dev* 2018;89:e293-310.
- Schwartz SJ, Unger JB, Baezconde-Garbanati L et al. Longitudinal trajectories of bicultural identity integration in recently immigrated Hispanic adolescents: links with mental health and family functioning. *Int J Psychol* 2015;50:440-50.
- Sirin SR, Ryce P, Gupta T et al. The role of acculturative stress on mental health symptoms for immigrant adolescents: a longitudinal investigation. *Dev Psychol* 2013;49:736-48.
- World Health Organization. *Depression and other common mental disorders: global health estimates*. Geneva: World Health Organization, 2017.
- Brosschot JF, Gerin W, Thayer JF. The perseverative cognition hypothesis: a review of worry, prolonged stress-related physiological activation, and health. *J Psychosom Res* 2006;60:113-24.
- McEwen BS. Mood disorders and allostatic load. *Biol Psychiatry* 2003;54:200-7.
- Brody GH, Chen YF, Murry VM et al. Perceived discrimination and the adjustment of African American youths: a five-year longitudinal analysis with contextual moderation effects. *Child Dev* 2006;77:1170-89.
- Coll CG, Crnic K, Lamberty G et al. An integrative model for the study of developmental competencies in minority children. *Child Dev* 1996;67:1891-914.
- Araújo BY, Borrell LN. Understanding the link between discrimination, mental health outcomes, and life chances among Latinos. *Hisp J Behav Sci* 2006;28:245-66.
- Lê Cook B, Carson N, Alegria M. Assessing racial/ethnic differences in the social consequences of early-onset psychiatric disorder. *J Health Care Poor Underserved* 2010;21(Suppl. 2):49-66.
- Pérez DJ, Fortuna L, Alegria M. Prevalence and correlates of everyday discrimination among US Latinos. *J Community Psychol* 2008;36:421-33.
- Clark R, Anderson NB, Clark VR et al. Racism as a stressor for African Americans: a biopsychosocial model. *Am Psychol* 1999;54:805-16.
- King KR. Why is discrimination stressful? The mediating role of cognitive appraisal. *Cultur Divers Ethnic Minor Psychol* 2005;11:202-12.
- Meyer IH. Prejudice as stress: conceptual and measurement problems. *Am J Public Health* 2003;93:262-5.
- Pachter LM, Bernstein BA, Szalacha LA et al. Perceived racism and discrimination in children and youths: an exploratory study. *Health Soc Work* 2010;35:61-9.
- Williams DR, Lavizzo-Mourey R, Warren RC. The concept of race and health status in America. *Public Health Rep* 1994;109:26-41.
- Alegria M, Shrout PE, Woo M et al. Understanding differences in past year psychiatric disorders for Latinos living in the US. *Soc Sci Med* 2007;65:214-30.
- Jaffee SR, Moffitt TE, Caspi A et al. Differences in early childhood risk factors for juvenile-onset and adult-onset depression. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:215-22.
- Lieb R, Isensee B, Höfler M et al. Parental major depression and the risk of depression and other mental disorders in offspring: a prospective-longitudinal community study. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:365-74.
- Smith JR, Patton DU. Posttraumatic stress symptoms in context: examining trauma responses to violent exposures and homicide death among Black males in urban neighborhoods. *Am J Orthopsychiatry* 2016;86:212-23.
- Williams DR, Neighbors HW, Jackson JS. Racial/ethnic discrimination and health: findings from community studies. *Am J Public Health* 2003;93:200-8.
- Beiser M, Hou F, Hyman I et al. Poverty, family process, and the mental health of immigrant children in Canada. *Am J Public Health* 2002;92:220-7.
- Gutman LM, Sameroff AJ, Eccles JS. The academic achievement of African American students during early adolescence: an examination of multiple risk, promotive, and protective factors. *Am J Community Psychol* 2002;30:367-99.
- Román JD. Trying to fit an oval shaped island into a square constitution: arguments for Puerto Rican statehood. *Fordham Urb LJ* 2001;29:1681-713.
- Wasniewski MA, Kowalewski A, O'Hara LT et al. Hispanic Americans in Congress, 1822-2012. Washington: Government Printing Office, 2013.
- Canino G, Shrout PE, NeMoyer A et al. A comparison of the prevalence of psychiatric disorders in Puerto Rico with the United States and the Puerto Rican population of the United States. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2019;54:369-78.
- Deloitte. Data USA: Puerto Rico. <https://datausa.io/profile/geo/puertorico/?compare=united-states>.
- Oropesa R, Landale NS, Greif MJ. From Puerto Rican to pan-ethnic in New York city. *Ethn Racial Stud* 2008;31:1315-39.
- Wang Y, Rayer S. Growth of the Puerto Rican population in Florida and on the U.S. mainland. <https://www.bebr.ufl.edu/population/website-article>.
- Sisk R. South Bronx is poorest district in nation, U.S. Census Bureau finds: 38% live below poverty line. <https://www.nydailynews.com>.
- United States Census Bureau. Selected economic characteristics: Bronx county, New York. <https://factfinder.census.gov>.
- United States Census Bureau. Selected economic characteristics: Puerto Rico. <https://factfinder.census.gov>.
- Jass G, Massey DS. *Immigrant health: selectivity and acculturation*. London: Institute for Fiscal Studies, 2004.

53. González Burchard E, Borrell LN, Choudhry S et al. Latino populations: a unique opportunity for the study of race, genetics, and social environment in epidemiological research. *Am J Public Health* 2005;95:2161-8.
54. Rutter M, Nikapota A. Culture, ethnicity, society and psychopathology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:277-86.
55. Alegria M, Mulvaney-Day N, Torres M et al. Prevalence of psychiatric disorders across Latino subgroups in the United States. *Am J Public Health* 2007;97:68-75.
56. Roosa MW, White R, Zeiders KH et al. An examination of the role of perceptions in neighborhood research. *Am J Community Psychol* 2009;37: 327-41.
57. Alegria M, Woo M, Cao Z et al. Prevalence and correlates of eating disorders in Latinos in the United States. *Int J Eat Disord* 2007;40(Suppl.):S15-21.
58. Canino GJ, Bird HR, Shrout PE et al. The prevalence of specific psychiatric disorders in Puerto Rico. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:727-35.
59. LaVeist TA. Disentangling race and socioeconomic status: a key to understanding health inequalities. *J Urban Health* 2005;82:iii26-34.
60. Kessler RC, Berglund P, Demler O et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:593-602.
61. Aneshensel CS, Wight RG, Miller-Martinez D et al. Urban neighborhoods and depressive symptoms among older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2007;62:S52-9.
62. Beard JR, Blaney S, Cerda M et al. Neighborhood characteristics and disability in older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2009;64:252-7.
63. Buu A, Wang W, Wang J et al. Changes in women's alcoholic, antisocial, and depressive symptomatology over 12 years: a multilevel network of individual, familial, and neighborhood influences. *Dev Psychopathol* 2011;23:325-37.
64. Kubzansky LD, Subramanian S, Kawachi I et al. Neighborhood contextual influences on depressive symptoms in the elderly. *Am J Epidemiol* 2005; 162:253-60.
65. Matheson FI, Moineddin R, Dunn JR et al. Urban neighborhoods, chronic stress, gender and depression. *Soc Sci Med* 2006;63:2604-16.
66. Natsuaki MN, Ge X, Brody GH et al. African American children's depressive symptoms: the prospective effects of neighborhood disorder, stressful life events, and parenting. *Am J Community Psychol* 2007;39:163-76.
67. Ostir GV, Eschbach K, Markides KS et al. Neighbourhood composition and depressive symptoms among older Mexican Americans. *J Epidemiol Commun Health* 2003;57:987-92.
68. Ross CE. Neighborhood disadvantage and adult depression. *J Health Soc Behav* 2000;41:177-87.
69. Veenstra R, Lindenberg S, Oldehinkel AJ et al. Bullying and victimization in elementary schools: a comparison of bullies, victims, bully/victims, and uninvolved preadolescents. *Dev Psychol* 2005;41:672-82.
70. Vega WA, Ang A, Rodriguez MA et al. Neighborhood protective effects on depression in Latinos. *Am J Community Psychol* 2011;47:114-26.
71. Rutter M. Family influences on behavior and development: challenges for the future. In: McHale JP, Grolnick WS (eds). *Retrospect and prospect in the psychological study of families*. Mahwah: Lawrence Erlbaum, 2002:321-51.
72. Taylor SE. Social support. In: Friedman HS, Cohen Silver R (eds). *Foundations of health psychology*. New York: Oxford University Press, 2007:145-71.
73. Spence SH, Najman JM, Bor W et al. Maternal anxiety and depression, poverty and marital relationship factors during early childhood as predictors of anxiety and depressive symptoms in adolescence. *J Child Psychol Psychiatry* 2002;43:457-69.
74. Bird HR, Canino GJ, Davies M et al. A study of disruptive behavior disorders in Puerto Rican youth: I. Background, design, and survey methods. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:1032-41.
75. Bird HR, Shrout PE, Davies M et al. Longitudinal development of antisocial behaviors in young and early adolescent Puerto Rican children at two sites. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:5-14.
76. Bird HR, Davies M, Duarte CS et al. A study of disruptive behavior disorders in Puerto Rican youth: II. Baseline prevalence, comorbidity, and correlates in two sites. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:1042-53.
77. Shaffer D, Fisher P, Lucas CP et al. NIMH Diagnostic Interview Schedule for Children Version IV (NIMH DISC-IV): description, differences from previous versions, and reliability of some common diagnoses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:28-38.
78. United States Census Bureau. U.S. Census and American Community Survey 2000. <https://www.census.gov>.
79. Kessler RC, Üstün TB. The World Mental Health (WMH) Survey Initiative version of the World Health Organization (WHO) Composite International Diagnostic Interview (CIDI). *Int J Methods Psychiatr Res* 2004;13:93-121.
80. Kessler RC, Andrews G, Colpe LJ et al. Short screening scales to monitor population prevalences and trends in non-specific psychological distress. *Psychol Med* 2002;32:959-76.
81. VanderWeele TJ. Bias formulas for sensitivity analysis for direct and indirect effects. *Epidemiology* 2010;21:540-51.
82. VanderWeele TJ, Vansteelandt S. Conceptual issues concerning mediation, interventions and composition. *Stat Interface* 2009;2:457-68.
83. Shrout PE, Bolger N. Mediation in experimental and nonexperimental studies: new procedures and recommendations. *Psychol Methods* 2002;7:422-45.
84. Valeri L, VanderWeele TJ. Mediation analysis allowing for exposure-mediator interactions and causal interpretation: theoretical assumptions and implementation with SAS and SPSS macros. *Psychol Methods* 2013;18:137-50.
85. Cano MÁ, Castro Y, de Dios MA et al. Associations of ethnic discrimination with symptoms of anxiety and depression among Hispanic emerging adults: a moderated mediation model. *Anxiety Stress Coping* 2016;29:699-707.
86. Cotter KL, Wu Q, Smokowski PR. Longitudinal risk and protective factors associated with internalizing and externalizing symptoms among male and female adolescents. *Child Psychiatry Hum Dev* 2016;47:472-85.
87. Moon SS, Rao U. Youth-family, youth-school relationship, and depression. *Child Adolesc Social Work J* 2010;27:115-31.
88. Chen E, Matthews KA. Cognitive appraisal biases: an approach to understanding the relation between socioeconomic status and cardiovascular reactivity in children. *Ann Behav Med* 2001;23:101-11.
89. Cavanaugh AM, Stein GL, Supple AJ et al. Protective and promotive effects of Latino early adolescents' cultural assets against multiple types of discrimination. *J Res Adolesc* 2017;28:310-26.
90. Carey DC, Richards MH. Exposure to community violence and social maladjustment among urban African American youth. *J Adolesc* 2014;37:1161-70.
91. Patton GC, Sawyer SM, Santelli JS et al. Our future: a Lancet commission on adolescent health and wellbeing. *Lancet* 2016;387:2423-78.
92. Smokowski PR, Rose RA, Bacallao M. Influence of risk factors and cultural assets on Latino adolescents' trajectories of self-esteem and internalizing symptoms. *Child Psychiatry Hum Dev* 2010;41:133-55.
93. Busse D, Yim IS, Campos B et al. Discrimination and the HPA axis: current evidence and future directions. *J Behav Med* 2017;40:539-52.
94. DeGarmo DS, Martinez CR. A culturally informed model of academic well-being for Latino youth: the importance of discriminatory experiences and social support. *Fam Relat* 2006;55:267-78.
95. Alarcón RD, Parekh A, Wainberg ML et al. Hispanic immigrants in the USA: social and mental health perspectives. *Lancet Psychiatry* 2016;3:860-70.
96. Burgess RL, Garbarino J, Gilstrap B. Violence to the family. In: Callahan EJ, McCluskey KA (eds). *Life-span developmental psychology: nonnormative life events*. New York: Academic Press, 2013:193-213.
97. Santisteban DA, Suarez-Morales L, Robbins MS et al. Brief strategic family therapy: lessons learned in efficacy research and challenges to blending research and practice. *Fam Process* 2006;45:259-71.
98. Sawyer PJ, Major B, Casad BJ et al. Discrimination and the stress response: psychological and physiological consequences of anticipating prejudice in interethnic interactions. *Am J Public Health* 2012;102:1020-6.
99. Twenge JM, Gentile B, DeWall CN et al. Birth cohort increases in psychopathology among young Americans, 1938-2007: a cross-temporal metaanalysis of the MMPI. *Clin Psychol Rev* 2010;30:145-54.

DOI:10.1002/wps.20671

Eficacia y tolerabilidad de suplementos nutrientes en el tratamiento de trastornos mentales: una meta-revisión de meta-análisis de estudios aleatorizados controlados

Joseph Firth¹⁻³, Scott B. Teasdale^{4,5}, Kelly Allott^{3,6}, Dan Siskind^{7,8}, Wolfgang Marx⁹, Jack Cotter¹⁰, Nicola Veronese^{11,12}, Felipe Schuch¹³, Lee Smith¹⁴, Marco Solmi^{15,16}, André F. Carvalho^{17,18}, Davy Vancampfort^{19,20}, Michael Berk^{6,9}, Brendon Stubbs^{21,22}, Jerome Sarris^{1,23}

¹NICM Health Research Institute, Western Sydney University, Westmead, Australia; ²Division of Psychology and Mental Health, Faculty of Biology, Medicine and Health, University of Manchester, Manchester, UK; ³Centre for Youth Mental Health, University of Melbourne, Melbourne, Australia; ⁴School of Psychiatry, Faculty of Medicine, University of New South Wales, Sydney, Australia; ⁵Keeping the Body in Mind Program, South Eastern Sydney Local Health District, Sydney, Australia; ⁶Orygen, The National Centre of Excellence in Youth Mental Health, Parkville, Australia; ⁷Metro South Addiction and Mental Health Service, Brisbane, Australia; ⁸School of Medicine, University of Queensland, Brisbane, Australia; ⁹IMPACT Strategic Research Centre, School of Medicine, Deakin University, Barwon Health, Australia; ¹⁰Cambridge Cognition, Cambridge, UK; ¹¹Neuroscience Institute, National Research Council, Padua, Italy; ¹²Research Hospital, National Institute of Gastroenterology, IRCCS De Bellis, Castellana Grotte, Bari, Italy; ¹³Department of Sports Methods and Techniques, Federal University of Santa Maria, Santa Maria, Brazil; ¹⁴Cambridge Centre for Sport and Exercise Sciences, Anglia Ruskin University, Cambridge, UK; ¹⁵Department of Neurosciences, University of Padua, Padua, Italy; ¹⁶Padua Neuroscience Center, University of Padua, Padua, Italy; ¹⁷Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, ON, Canada; ¹⁸Department of Psychiatry, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; ¹⁹KU Leuven Department of Rehabilitation Sciences, Leuven, Belgium; ²⁰University Psychiatric Centre KU Leuven, Kortenberg, Belgium; ²¹South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK; ²²Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK; ²³Professional Unit, The Melbourne Clinic, Department of Psychiatry, University of Melbourne, Melbourne, Australia

Se reconoce cada vez más el papel que desempeña la nutrición en la salud mental. Además de la ingesta alimentaria, la nutrición también se puede obtener de "suplementos nutrientes", como ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), vitaminas, minerales, antioxidantes, aminoácidos y suplementos prebióticos/probióticos. Recientemente ha surgido un gran número de meta-análisis en que se analizan suplementos nutrientes en el tratamiento de trastornos mentales. Con el fin de llevar a cabo una meta-revisión de esta evidencia de máximo nivel, identificamos, sintetizamos y evaluamos todos los meta-análisis de estudios aleatorizados controlados (RCT) que informaban sobre eficacia y tolerabilidad de suplementos nutrientes en trastornos mentales comunes y graves. Mediante nuestra búsqueda sistemática identificamos 33 meta-análisis de RCT controlados con placebo, y los análisis primarios incluían datos de desenlaces de 10.951 individuos. Se encontró la evidencia más potente para los PUFA (sobre todo como ácido eicosapentaenoico) como un tratamiento complementario de la depresión. Más evidencia emergente indicó que los PUFA también pueden ser útiles para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad, pero no hubo evidencia para esquizofrenia. Se efectuó una amplia investigación de suplementos a base de folato como tratamientos complementarios de depresión y esquizofrenia, con efectos positivos de metilfolato en dosis altas en el trastorno depresivo mayor según RCT. Hubo evidencia emergente para N-acetilcisteína como un tratamiento complementario útil en trastornos afectivos y esquizofrenia. Todos los suplementos nutrientes tuvieron perfiles de tolerabilidad satisfactorios, sin indicios de efectos adversos graves o contraindicaciones con medicamentos psiquiátricos. En conclusión, los profesionales clínicos han de estar informados sobre los suplementos nutrientes con eficacia documentada para determinados trastornos (por ejemplo, ácido eicosapentaenoico para depresión), pero también han de tener presente los que en la actualidad carecen de apoyo según evidencia. La investigación futura ha de tener como propósito determinar cuáles individuos pueden beneficiarse más de suplementos basados en evidencia, a fin de dilucidar mejor los mecanismos subyacentes.

Palabras clave: Suplementos nutrientes, ácidos grasos poliinsaturados, omega-3, ácido eicosapentaenoico, metilfolato, vitamina D, N-acetilcisteína, depresión, esquizofrenia, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, tratamiento complementario

(Firth J, Teasdale SB, Allott K et al. The efficacy and safety of nutrient supplements in the treatment of mental disorders: a meta-review of meta-analyses of randomized controlled trials. *World Psychiatry* 2019;18:308–324)

Evidencia abundante indica ahora que personas con trastornos mentales suelen tener un consumo excesivo de alimentos ricos en lípidos y en azúcar, así como una ingesta inadecuada de alimentos densos en nutrientes, en comparación con la población general¹⁻⁵. La relación entre dieta deficiente y enfermedades mentales al parecer persiste aun después del ajuste con respecto a otros factores que pudieran explicar la relación, por ejemplo, privación social u obesidad, y no es explicable por la causalidad inversa^{1,6}.

Además, aunque los efectos secundarios metabólicos y hormonales de medicamentos psicoactivos pueden afectar la ingesta alimentaria^{7,8}, la nutrición inadecuada al parecer está presente incluso antes de diagnósticos psiquiátricos. Por ejemplo, en la depresión, al parecer la dieta deficiente antecede y actúa como un factor de riesgo para el inicio de la enfermedad^{7,9,10}. Asimismo, en trastornos psicóticos, diversas deficiencias nutricionales son evidentes incluso antes del tratamiento antipsicótico¹¹.

Se acepta ampliamente la importancia de la dieta para mantener la salud física, debido a la clara repercusión de los factores

de riesgo alimentarios sobre enfermedades cardiometabólicas, cáncer y mortalidad prematura^{12,13}. En forma paralela, cada vez se reconoce más el efecto potencial de la dieta sobre los trastornos mentales^{14,15}. Sin embargo, junto con la ingesta alimentaria habitual, los nutrientes también se pueden ingerir mediante suplementos¹⁶. Se suelen utilizar suplementos para tratar de: a) complementar una dieta inadecuada (o bajos niveles plasmáticos cuantificados de un nutriente) para alcanzar ingestas/niveles de nutrientes recomendados; b) administrar nutrientes específicos en dosis más elevadas que las de una dieta típica, para supuestos beneficios fisiológicos; c) proporcionar nutrientes en formas más biodisponibles para individuos con diferencias genéticas, o problemas de salud relevantes, que pueden dar lugar a absorción deficiente de nutrientes. Se pueden elaborar suplementos en forma sintética o derivarse directamente de alimentos, lo que incluye por lo general sustancias como vitaminas (por ejemplo, ácido fólico, vitamina D), minerales alimentarios (por ejemplo, zinc, magnesio), prebióticos y probióticos (de cepas específicas de bacterias intestinales), ácidos grasos poliinsaturados,

PUFA (típicamente como aceites de pescado omega-3) o aminoácidos (por ejemplo, N-acetilcisteína, glicina).

Los suplementos de nutrientes se utilizan ampliamente en la población. Por ejemplo, en Estados Unidos, más de la mitad de adultos toman alguna forma de suplementos nutricionales¹⁷. Se carece de evidencia de que este uso a gran escala reduzca la incidencia de enfermedades o la mortalidad prematura (de hecho, muchos de los estudios de mejor calidad –por ejemplo, de vitamina D¹⁸ y E^{19,20}– fueron negativos). Sin embargo, algunos suplementos nutricionales se vinculan a beneficios para la salud en poblaciones o trastornos clínicos específicos (por ejemplo, a las mujeres embarazadas se les recomiendan suplementos de ácido fólico para reducir el riesgo de defectos en el tubo neural en la descendencia²¹; individuos con anemia perniciosa se tratan con vitamina B12²²; suplementos orales con zinc representan un tratamiento de primera opción para la enfermedad de Wilson²³; y asociaciones médicas nacionales han recomendado ácidos grasos omega-3 para pacientes con infarto de miocardio²⁴).

En la actualidad, existe un interés académico y clínico creciente en el rol que desempeñan los suplementos nutricionales para el tratamiento de diversos trastornos mentales¹⁴⁻¹⁶. Este crecimiento de la investigación se atribuye en parte a nuestra comprensión evolutiva de los fundamentos neurobiológicos de las enfermedades mentales, lo que implica que determinados nutrientes constituyen un posible tratamiento complementario para diversas indicaciones²⁵.

En primer lugar, la investigación clínica reciente ha mostrado que muchos trastornos mentales conllevan un incremento en los niveles de marcadores centrales y periféricos de lesión oxidativa e inflamación²⁶⁻²⁹, y se ha comunicado una asociación entre la eficacia de intervenciones farmacológicas y en el estilo de vida para las enfermedades mentales y cambios en estos biomarcadores^{30,31}. Por consiguiente, las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias de determinados suplementos nutricionales (como N-acetilcisteína³² y aceites de pescado omega-3³³) indican que estos podrían ser útiles para tratar trastornos psiquiátricos causados o exacerbados por un aumento de la inflamación y la lesión oxidativa.

En segundo lugar, en la actualidad se cuenta con amplios datos de estudios a gran escala que muestran que los trastornos psicóticos y afectivos se asocian a una reducción significativa en las concentraciones séricas de nutrientes esenciales, tales como zinc^{34,35}, folato^{36,37} y vitamina D^{38,39}. Dado que estas deficiencias al parecer están relacionadas con respuesta al tratamiento y desenlaces clínicos en estas poblaciones^{11,34,40}, hay una posibilidad de que los suplementos de nutrientes pudieran mejorar los desenlaces.

En tercer lugar, hay una evidencia emergente (pero creciente) de que los trastornos mentales pueden estar vinculados a disfunción del microbioma intestinal^{41,42}. Puesto que las bacterias intestinales pueden modificarse a través de micronutrientes y prebióticos/probióticos^{43,44}, esto indica que algunos suplementos prebióticos/probióticos pueden funcionar como nuevas opciones terapéuticas potencialmente útiles que vale la pena investigar más^{45,46}.

Junto con el potencial teórico de los suplementos nutricionales para abordar determinados aspectos de los trastornos mentales, también hay una vasta cantidad de estudios clínicos y meta-análisis que analizan su uso en el tratamiento psiquiátrico, y algunos datos en la prevención^{47,48}. Sin embargo, sigue habiendo considerable controversia en torno al papel que desempeñan en la atención clínica. Esto probablemente deriva de la falta de guías claras y actualizadas para los profesionales clínicos e investigadores en relación con su: a) eficacia relativa para mejorar los desenlaces clínicos en personas

con enfermedades mentales, y b) tolerabilidad de uso, sobre todo junto con medicamentos psiquiátricos.

El objetivo de esta meta-revisión es agregar y evaluar la evidencia de máximo nivel sobre eficacia y tolerabilidad de suplementos nutricionales en el tratamiento de trastornos mentales, y explorar los trastornos en los cuales pueden ser eficaces. Para esto, identificamos, sintetizamos y evaluamos todos los datos disponibles de meta-análisis de estudios aleatorizados controlados (RCT) que analizan los desenlaces en la salud y la calidad de evidencia para todos los suplementos nutricionales en diversos trastornos mentales. Además de proporcionar un panorama claro de la eficacia de suplementos nutricionales específicos para diferentes trastornos, también nos propusimos explorar cuáles dosis y objetivos sintomáticos son más apropiados, y a la vez informar adicionalmente sobre efectos adversos y tolerabilidad de todos los suplementos analizados.

MÉTODOS

La estrategia de búsqueda y la síntesis de datos fueron realizados en congruencia con la declaración PRISMA⁴⁹, y se apegó a un protocolo registrado de antemano (PROSPERO: CRD42018105880).

Búsqueda sistemática

En la Tabla 1 se presenta título y algoritmo de búsqueda de palabras clave. La búsqueda sistemática se llevó a cabo utilizando Cochrane Central Register of Controlled Trials, Base de datos de Análisis Sistemáticos de Cochrane, Base de Datos de Evaluación

Tabla 1. Estrategia de búsqueda sistemática PICO (Participantes, Intervenciones, Comparaciones, Variables)

Participantes (cualquier trastorno mental)

Depresión O depresivo O enfermedad mental* O trastorno mental* O trastorno afectivo* O trastorno afectivo* O ansiedad O trastorno por pánico U obsesivo-compulsivo O ADHD O déficit de atención O déficit atencional O fobia O tipo bipolar O trastorno bipolar* O psicosis O psicótico O esquizofr* O antipsicótico* O postraumático* O trastorno de la personalidad* O trastorno por estrés* O trastorno disociativo*

Intervenciones (cualquier nutriente o nutracéutico)

Vitamina* O mineral* O nutriente* O suplemento alimentario* O remplazo alimentario* O suplemento nutricional* O suplemento de salud* O multivitamínico* U omega 3 O aceite de pescado* O ácido alfa lipoico O ácido alfa linoléico O ácido alfa linoleico O eicosapentaenoico O docosahexaenoico O ácido graso* O aminoácido* O taurina O S-adenosil metionina O creatina O acetilcisteína O cisteína O probiótico* O triptófano O tocoferol O alfatocoferol O caroteno O retinol O tiamina O riboflavina O niacina O niacinamida O ácido nicotínico O pantoténico O piridox* O biotina O metilfolato O 5-MTH* O ácido levomefólico O folato O ácido fólico O ácido fólico O inositol O cianocobalamina O metilcobalamina O cobalamina O ácido ascórbico O colestiferol O hierro O ferroso O tocoferoles O oligoelemento O calcio O fósforo O magnesio O potasio O manganeso O zinc OR selenio O boro O cromo O licopeno O isoflav* O flavonoide* O bioflavonoide* O micronutriente O carnitina

Comparador (estudios controlados con placebo)

Aleatorio* O placebo O control* o complemento* o estudio clínico*

Variables (cualquiera de metanálisis)

Meta-anali O metaanali O meta reg* O metareg* O análisis sistemático*

de Tecnología de la Salud, Allied and Complementary Medicine (AMED), PsycINFO y Ovid MEDLINE(R), desde su inicio hasta el 1 de febrero de 2019.

Se llevó a cabo una búsqueda en Google Scholar utilizando las mismas palabras clave para identificar cualesquiera artículos relevantes adicionales. También se buscaron listas de referencia de artículos incluidos.

Criterios de elegibilidad

Los criterios de elegibilidad se organizaron de acuerdo con estructura de reporte de PICO (Participantes, Intervenciones, Comparaciones, Desenlaces) según se describe adelante.

Participantes

Incluimos estudios de individuos con trastornos mentales comunes y graves, es decir, trastornos depresivos, trastorno bipolar (tipo I y II), esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, trastornos relacionados con ansiedad y estrés, trastornos disociativos, trastornos de la personalidad y trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD). También se incluyeron estudios de individuos que cumplieron criterios de “riesgo ultraelevado” o “riesgo clínico elevado” para presentar un trastorno psicótico.

Todos los estudios de los trastornos antes señalados fueron elegibles siempre y cuando por lo menos 75% de la muestra tuviese una enfermedad mental o estado de riesgo confirmados, verificado mediante antecedentes de diagnóstico clínico o que alcanzara umbrales establecidos sobre medidas de detección validadas. Los estudios que analizaban los desenlaces en la salud mental derivados del aporte suplementario de nutrientes en la población general solo se incluyeron cuando se tuvieron disponibles los datos de un subgrupo de enfermedad mental (en el que un 75% de la muestra cumplía los criterios anteriores). Se excluyeron los estudios que analizaban suplementos nutricionales solo para aliviar la desnutrición asociada a trastornos de la conducta alimentaria o trastornos por abuso de sustancias. Tampoco se incluyeron estudios que analizaran los trastornos del neurodesarrollo (por ejemplo, autismo, discapacidad intelectual) o trastornos neurodegenerativos (por ejemplo, demencia).

Intervenciones

Para este meta-análisis se consideraron todos los suplementos nutrientes, utilizados como tratamiento complementario o monoterapia. Los suplementos nutrientes se definieron como vitaminas, minerales, macronutrientes, ácidos grasos o aminoácidos (incluidas formas de suplementos orales o precursores de estos) que se pueden hallar en la dieta humana. No se incluyeron meta-análisis de intervenciones para modificación de la dieta y fitosuplementos.

Comparaciones

Puesto que este estudio tuvo como propósito proporcionar una meta-revisión de la evidencia de nivel superior, solo se incluyeron meta-análisis de RCT.

Criterios de valoración

En esta meta-revisión se incluyeron todos los datos sobre variables físicas o de salud mental (incluidos cambios en parámetros clínicos, tasas de respuesta y efectos adversos) de meta-análisis de RCT que analizan suplementos nutricionales para cualquier trastorno elegible. Se clasificó un meta-análisis como elegible si: a) tenía criterios de inclusión, intervención y comparación claramente establecidos compatibles con los criterios de participantes, intervención y comparación antes enumerados; b) informaba una búsqueda sistemática con un procedimiento de evaluación; c) había utilizado extracción de datos sistemática y comunicado datos de variables continuas o categóricas combinadas provenientes de más de un estudio.

En caso de meta-análisis superpuestos de un determinado suplemento nutricional para un desenlace o trastorno específicos, se utilizó el meta-análisis actualizado más recientemente, siempre y cuando captara más del 75% de los estudios de la versión previa. En caso de que meta-análisis más antiguos presentaran hallazgos singulares, a través de la inclusión de un mayor número de estudios o uso de análisis de subgrupos específicos, se utilizaron estos datos como análisis secundario de nuestra meta-revisión.

Evaluación de calidad de meta-análisis incluidos

La calidad de los meta-análisis elegibles se evaluó utilizando “Una Herramienta de Medición para Evaluar Análisis Sistemáticos” Versión 2 (AMSTAR-2)⁵⁰, una versión actualizada del AMSTAR original ideada para capturar mejor la calidad del análisis y la confianza en los hallazgos.

AMSTAR-2 evalúa 16 constructos, todos los cuales indican la calidad del análisis sistemático/meta-análisis. Siete de estos se identificaron como “dominios críticos”, que se puede utilizar para determinar la confianza general en los hallazgos del análisis⁵⁰. Para los fines de nuestra meta-revisión, los meta-análisis incluidos se calificaron en todos los 16 apartados de AMSTAR-2, pero también recibieron una puntuación separada para el número de “dominios críticos” a los que se apegaban.

Extracción de datos y análisis

Los análisis primarios se centraron en los efectos de los suplementos de nutrientes en medidas de variables físicas y de salud mental de los meta-análisis elegibles. Por cada suplemento nutricional utilizado para cada trastorno, extrajimos manualmente datos de magnitud de efecto como diferencias de media estandarizadas (SMD) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%) en comparación con condiciones placebo, junto con la probabilidad comunicada de que los efectos comparados se debieran al azar (valor de p). Los datos inicialmente fueron extraídos por cinco autores (KA, ST, WM, MS, DS), y luego su calidad fue verificada en forma cruzada con extracción de datos por duplicado que realizaron cuatro autores independientes (JF, BS, JC, FS).

En congruencia con interpretaciones habituales, las SMD se clasificaron como insignificantes (<0,2), pequeñas (0,2-0,4), moderadas (0,4-0,8) o grandes (>0,8). En casos en que los meta-análisis habían proporcionado magnitudes de efecto corregidas para sesgo de publicación, se comunicaron junto con los principales efectos observados y se interpretaron como los hallazgos primarios del análisis. En casos en los que se comunicaron variables continuas

como diferencias medias ponderadas o diferencias medias brutas, se recalcularon estas para obtener una SMD (g de Hedges) utilizando el programa Comprehensive Meta-Analysis 3.0. En los casos en que el meta-análisis original había comunicado efectos beneficiosos del aporte suplementario de nutrientes como magnitudes de efecto de valor negativo (para representar una reducción en los síntomas), se volvieron a codificar a positivo, de manera que todas las magnitudes de efecto presentadas aquí son valores positivos cuando indican beneficio del aporte suplementario de nutrientes en comparación con placebo, o valores negativos cuando el placebo produjo mejores desenlaces que el aporte suplementario de nutrientes. Cuando los meta-análisis aplicaron modelos de efectos fijos para calcular las magnitudes de efecto del aporte de suplemento nutricional en comparación con placebo, estos se recalcularon utilizando un modelo de efectos fortuitos, de manera que las SMD entre suplementos y trastornos se pudiese comparar en forma significativa.

Los resultados de análisis secundarios, centrados en toxicidad y tolerabilidad, por lo general se informaron como variables categóricas (tasas relativas de efectos adversos o suspensión en condiciones activa frente a placebo). Se extrajeron como cocientes de probabilidad (odds ratios –OR–) o cocientes de riesgo (risk ratios –RR–) en congruencia con las variables originalmente informadas.

Para los análisis primario y secundario, también extrajimos el número de participantes (N), junto con el número de estudios/comparaciones (n) de los cuales se derivó la magnitud de efecto combinada. Asimismo, se cuantificó la heterogeneidad utilizando la estadística de I^2 y clasificada como baja ($I^2 < 25\%$), moderada ($I^2 = 25-50\%$) o alta ($I^2 > 50\%$).

Cuando se comunicaron, también se extrajeron todas las características de estudio relevantes, específicamente con respecto al suplemento nutricional utilizado (incluyendo tipo, dosis y cofactores), la muestra y los detalles diagnósticos y cualesquiera análisis de subgrupo relevantes que se implementaran (por ejemplo, separando estudios de alta/baja calidad, submuestras de pacientes específicos o niveles de dosificación).

Se evaluó el efecto potencial de sesgo de publicación cuando hubo datos suficientes para análisis apropiados, y se presentaron las magnitudes de efecto ajustadas (cuando se efectuó control con respecto al sesgo de estudio pequeño) junto con los hallazgos principales.

RESULTADOS

Resultados de búsqueda sistemática

La búsqueda permitió identificar 1194 resultados, que se redujeron a 737 después que se descartaron duplicados. Otro artículo potencialmente elegible adicional se recuperó de la búsqueda adicional de Google Scholar. Tras la evaluación de título y resumen se descartaron 597 artículos y se recuperaron y analizaron 141 artículos en su totalidad. De estos, 108 fueron no elegibles. En consecuencia, en total para esta meta-revisión se eligieron datos elegibles de 33 meta-análisis independientes de RCT de aporte suplementario de nutrientes en los trastornos mentales (Figura 1).

Los meta-análisis analizaron RCT de PUFA, vitaminas, minerales, suplementos de aminoácidos y prebióticos/probióticos que comprendieron análisis primarios de datos de variables de un total de 10.951 individuos. Todos los meta-análisis se basaron en suplementos nutricionales administrados junto con “tratamiento habitual” (sin especificar planes de tratamiento) o como un tratamiento complementario a una clase específica de psicoactivos (por ejemplo, inhibi-

dores selectivos de recaptación de serotonina (SSRI) en depresión, o antipsicóticos en la esquizofrenia). Solo en uno de los meta-análisis se comunicó un suplemento nutricional como monoterapia para un trastorno mental (es decir, ácidos grasos omega 3 para depresión⁵¹), mientras que en ningún otro se excluyó específicamente a pacientes que tomaban medicamentos. En ningún meta-análisis se compararon directamente suplementos nutricionales con medicamentos psicoactivos. En todos los estudios⁵¹⁻⁸² se utilizó placebo como control.

Los trastornos psiquiátricos específicos (y variables comunicadas) considerados en esta meta-revisión fueron: esquizofrenia (análisis de síntomas totales junto con síntomas positivos, negativos, generales y depresivos, y discinesia tardía)⁵²⁻⁵⁹; estados con riesgo de psicosis (se analizaron síntomas de psicosis atenuados, síntomas negativos, transición a psicosis y funcionamiento)⁶⁰⁻⁶³; trastornos depresivos (incluyendo cualquier depresión clínica, trastorno depresivo mayor (MDD) diagnosticado, depresión en el embarazo, a una edad mayor o como una comorbilidad con trastornos crónicos de la salud)^{51,59,64-73}; trastornos por ansiedad y relacionados con estrés (los que incluyeron trastorno por ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo (OCD) y tricotilomanía)^{88,72,74}; trastorno bipolar de tipo I y II (que analizaron síntomas generales, manía bipolar, depresión bipolar, alteraciones funcionales y calidad de vida)^{56,68,72,75,76}; y ADHD (que comprendieron síntomas combinados, hiperactividad-impulsividad, desatención, comorbilidades conductuales como agresividad, y funcionamiento cognitivo)⁷⁷⁻⁸².

Evaluación de la calidad de los meta-análisis incluidos

La evaluación de la calidad de los meta-análisis se proporciona junto con las variables respectivas en las Figuras 2-7. Los meta-análisis individuales cumplieron entre 4 y 16 de los criterios de AMSTAR-2 (mediana: 12, media: 12). La mayor parte de los meta-análisis (25 de 33) se apegaron a cinco o más de los siete “dominios críticos”, pero solo cinco de ellos se apegaron a todos los dominios^{52,58,64,78,80}. Veintiséis de los 33 meta-análisis incluidos fueron publicados en 2016-2019.

Eficacia y tolerabilidad de suplementos nutricionales para trastornos mentales

Las Figuras 2-7 muestran la eficacia de suplementos nutricionales (según se determinó por los meta-análisis) para todas las variables clínicas comunicadas en los diferentes trastornos psiquiátricos, tales como trastornos depresivos (Figura 2), trastornos por ansiedad (Figura 3), esquizofrenia (Figura 4), estados con riesgo de psicosis (Figura 5), trastorno bipolar (Figura 6) y ADHD (Figura 7). La calidad general de los meta-análisis también se representa en estas figuras. En la Tabla 2 se resaltan suplementos nutricionales con datos suficientes (es decir, de meta-análisis con >400 participantes). Para todos los nutrientes evaluados, se detallan más adelante los detalles específicos de estos hallazgos, junto con los datos sobre toxicidad y tolerabilidad.

Vitaminas y minerales

Suplementos a base de folato

El suplemento vitamínico más ampliamente evaluado para los trastornos mentales fue vitamina B9, que también se conoce como

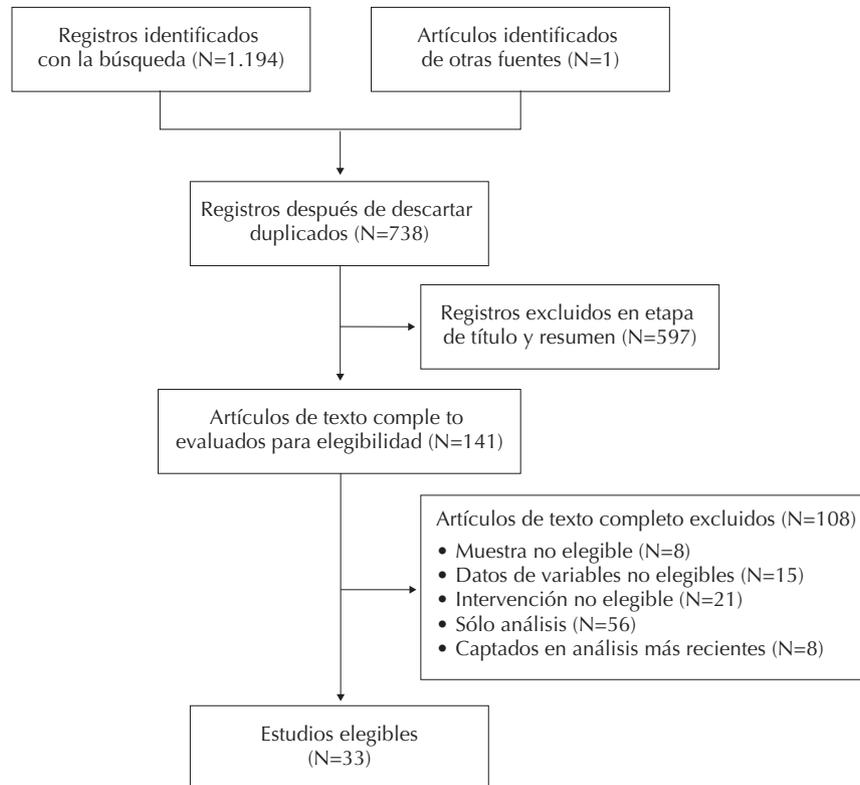


Figura 1 Organigrama PRISMA.

“folato” cuando está en forma alimentaria. Se puede administrar en forma de suplemento como ácido fólico, ácido folínico o metilfolato (que también se conoce como L-metilfolato, ácido levomefólico o 5-metiltetrahydrofolato).

Como un complemento a los SSRI en 904 individuos con depresión unipolar (principalmente MDD), los suplementos a base de folato (incluidos el ácido fólico y el metilfolato administrados en dosis variables) se asociaron a reducciones significativamente mayores en los síntomas depresivos en comparación con placebo, aunque hubo una considerable heterogeneidad entre los estudios ($n=7$, $SMD=0,37$, IC de 95%: 0,01-0,72, $p=0,04$, $I^2=79\%$)⁶⁷.

Cuando se administró vitamina B9 como ácido fólico (0,5-10 mg/día), no se observaron efectos significativos sobre síntomas depresivos ($N=657$, $n=4$, $SMD=0,4$, IC 95%: -0,08 a 0,88, $p=0,1$, $I^2=83\%$). Se observaron efectos significativos en los dos estudios en que se utilizaron dosis bajas (<5 mg/día) de ácido fólico ($N=190$, $SMD=0,57$, IC 95%: 0,23-0,91, $p<0,001$, $I^2=25\%$), pero no se observaron efectos significativos de dosis de ≥ 5 mg/día ($N=467$, $n=2$, $SMD=0,24$, IC 95%: -0,56 a 1,03, $p=0,56$, $I^2=76\%$)⁶⁷.

En dos RCT en que se analizó una dosis alta 15 mg/día de metilfolato (el metabolito más bioactivo del ácido fólico) como un tratamiento complementario para el MDD se observaron beneficios moderados a considerables en cuanto a síntomas depresivos ($N=99$, $n=2$, $SMD=0,73$, IC 95%: 0,28-1,19, $p=0,002$, $I^2=3\%$)⁶⁷. No hubo evidencia de efectos adversos o heterogeneidad estadística. Sin embargo, al incluir los estudios con dosis más bajas de metilfolato (7,5 mg/día), no se observaron efectos significativos sobre la depresión ($N=249$, $n=3$, $SMD=0,34$, IC 95%: -0,4 a 1,08, $p=0,37$, $I^2=81\%$).

En siete RCT ($N=340$) se analizaron suplementos a base de folato como un tratamiento complementario de la esquizofrenia⁵⁴. Se administró vitamina B9 como metilfolato ($n=2$) o ácido fólico ($n=5$), y también en combinación con B6 y B12 ($n=3$). En análisis generales, los efectos pequeños de la vitamina B9 sobre síntomas totales no fueron estadísticamente significativos ($SMD=0,20$, IC 95%: -0,02 a 0,41, $p=0,08$, $I^2=0$), y análisis de subgrupo de estudios de gran calidad confirmaron la falta de efectos generales ($N=231$, $n=3$, $SMD=0,15$, IC 95%: -0,11 a 0,42, $p=0,26$, $I^2=0\%$). Los suplementos a base de folato fueron ineficaces sobre las puntuaciones totales de síntomas cuando se administraron como ácido fólico ($N=268$, $n=5$, $SMD=0,13$, IC 95%: -0,12 a 0,37, $p=0,32$, $I^2=0\%$), aun en combinación con otras vitaminas del grupo B reductoras de homocisteína (es decir, B6 y B12) ($N=219$, $n=3$, $SMD=0,18$, IC 95%: -0,13 a 0,5, $p=0,24$, $I^2=16\%$). Sin embargo, los efectos sobre las puntuaciones totales de síntomas en dos estudios sobre metilfolato en dosis altas (15 mg/día) se acercaron a la significancia estadística ($N=72$, $n=3$, $SMD=0,45$, IC 95%: 0,02-0,92, $p=0,06$, $I^2=0\%$).

Los suplementos a base de folato no tuvieron efectos significativos sobre síntomas positivos, trastornos mentales generales o síntomas depresivos en pacientes con esquizofrenia⁵⁴. Sin embargo, redujeron los síntomas negativos más que placebo ($N=281$, $n=5$, $SMD=0,25$, IC 95%: 0,01-0,49, $p=0,04$, $I^2=0$). El efecto persistió en RCT de alta calidad ($N=190$, $n=2$, $SMD=0,30$, IC 95%: 0,00-0,60, $p=0,05$, $I^2=0$), pero se volvió no significativo al excluir RCT que utilizaron 15 mg de metilfolato/día ($N=226$, $n=4$, $SMD=0,23$, IC 95%: -0,04 a 0,50, $p=0,10$, $I^2=0\%$)⁵⁴.

Se observó una incidencia significativamente más baja de efec-

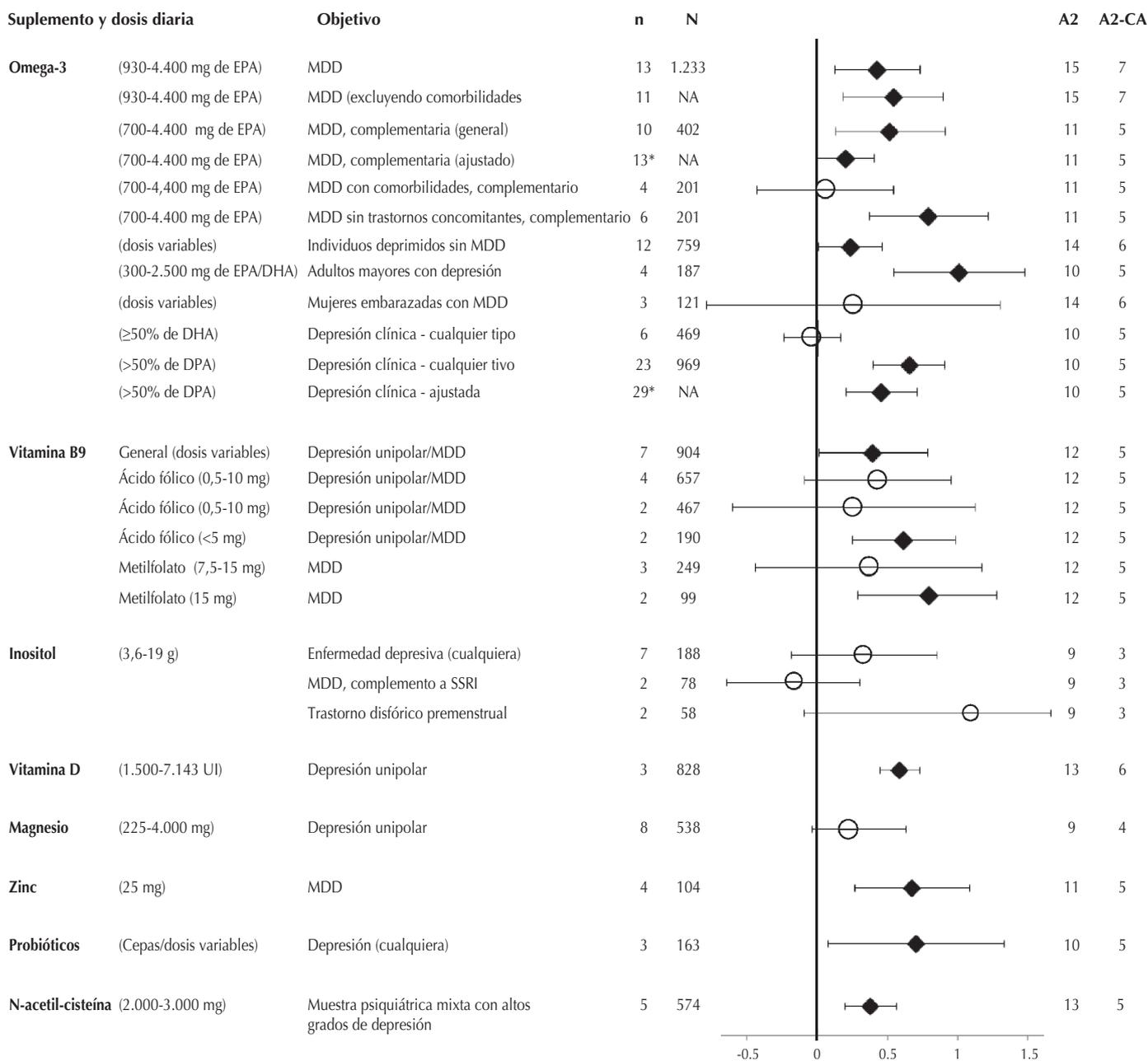


Figura 2 Efectos de suplementos nutricionales en trastornos depresivos, mostrados como diferencia de medias estandarizada con IC del 95%. Los círculos representan diferencia no significativa con respecto a placebo; los rombos representan $p \leq 0,05$ en comparación con placebo; * representa estimación con ajuste y relleno ajustada para sesgo de publicación. A2, población total en AMSTAR-2; A2-CA, “dominios críticos” apegados a AMSTAR2; MDD, trastorno depresivo mayor; EPA, ácido eicosapentaenoico; DHA, ácido docosahexaenoico; SSRI, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; NA, no disponible.

tos adversos importantes en comparación con placebo cuando se observó durante los periodos de estudio en pacientes con esquizofrenia (N=241, n=4, RR=0,32, IC 95%: 0,12-0,82, $p=0,02$, $I^2=0\%$)⁵⁴.

Inositol

En un análisis general de los efectos de inositol (3,6.19 g/día, mediana: 12 g/día) sobre síntomas depresivos en trastorno

bipolar, depresión unipolar y trastorno disfórico premenstrual, no se observó diferencia significativa respecto a placebo (N=188, n=7, SMD=0,35, IC 95%: -0,2 a 0,89, $p=0,22$, $I^2=70\%$)⁶⁸. Inositol también fue ineficaz cuando se analizó como complemento a los SSRI en el MDD (N=78, n=2, SMD=-0,17, IC 95%: -0,66 a 0,33, $p=0,50$, $I^2=0\%$) y para síntomas depresivos en trastorno disfórico premenstrual (N=58, n=2, SMD=1,15, IC 95%: -0,02 a 2,39, $p=0,07$, $I^2=78\%$)⁶⁸.

En esquizofrenia, el aporte suplementario de inositol no fue superior a placebo en cuanto a puntuaciones totales de sín-

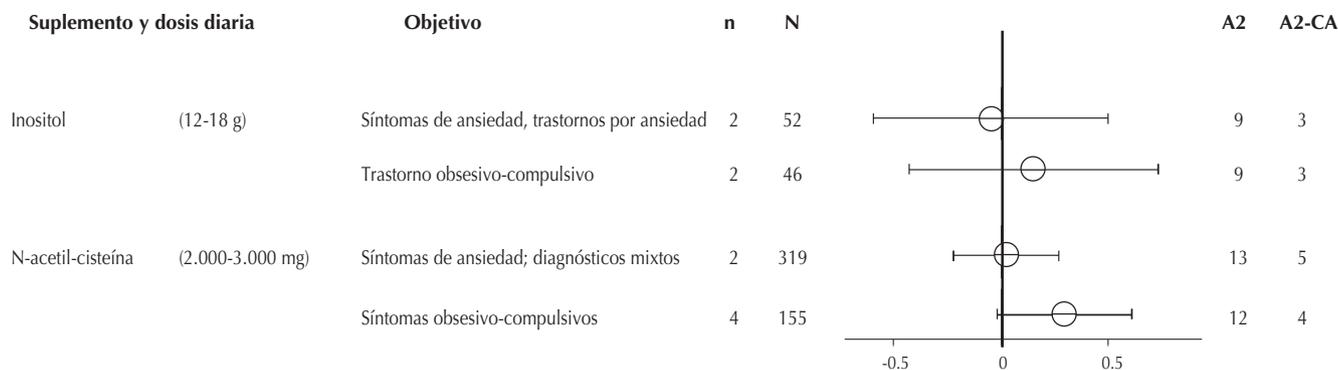


Figura 3 Efectos de suplementos nutricionales en ansiedad, mostrados como diferencia de medias estandarizada con IC del 95%. Los círculos representan diferencia no significativa con respecto a placebo. A2, puntuación total en AMSTAR-2; A2-CA, apegado a “dominios críticos” de AMSTAR2.

tomas (N=66, n=3, SMD=0,155, IC 95%: -0,35 a 0,58, p=0,63, I²=87,2%)⁵³. En individuos con trastorno bipolar, inositol (5,7-19 g/día) no tuvo efecto sobre síntomas depresivos (N=42, n=2, SMD=0,11, IC 95%: -0,75 a 0,52, p=0,72, I²=0%) o tasas de respuesta (RR=0,63, IC 95%: 0,35-1,12, p=0,12, I²=22%)⁶⁸. En trastornos por ansiedad, inositol (12 g/día) no tuvo efectos sobre las puntuaciones en la Escala de Hamilton para Evaluación de la Ansiedad (N=52, n=2, SMD=0,04, IC 95%: -0,58 a 0,51, p=0,89) y puntuaciones de síntomas en muestras de pacientes con OCD (N=46, n=2, SMD=0,15, IC 95%: -0,43 a 0,73, p=0,60)⁶⁸.

La suspensión del tratamiento no fue diferente entre los grupos con inositol y placebo⁶⁸. Sin embargo, el aporte suplementario de inositol se asoció a una tendencia hacia una mayor tasa de trastorno digestivo que placebo (N=183, n=6, SMD=3,26, IC 95%: 0,94-11,34, p=0,06, I²=0%).

Otras vitaminas y minerales

Se observó que la vitamina D no redujo significativamente síntomas depresivos en pacientes con depresión clínica (N=948, n=4, SMD=0,58, IC 95%: 0,45-0,72, p>0,01, I²=0%). Esta estimación incluyó datos de estudios sin enmascaramiento en que se utilizaron inyecciones intramusculares⁶⁹. No obstante, al volver a analizar los datos utilizando solo RCT a doble ciego de suplementos orales, se observaron efectos positivos similares a dosis de 1500-7143 UI/día (N=828, n=3, SMD=0,57, IC 95%: 0,43-0,71, p>0,001, I²=0%).

En once RCT se analizó la eficacia del aporte suplementario de minerales para la depresión, utilizando zinc o magnesio. Se administró zinc en dosis de 25 mg/día (elemental) como un tratamiento complementario para MDD, y tuvo efectos significativos moderados sobre síntomas depresivos (N=104, n=4, SMD=0,66, IC 95%: 0,26-1,06, p<0,01)⁶⁵. Aunque no hubo evidencia de heterogeneidad (I²=0%), se identificó que todos los RCT incluidos tenían alto riesgo de sesgo de deserción, debido a la falta de análisis por intención de tratar⁶⁵. En individuos con depresión identificada utilizando parámetros informados por paciente, el aporte suplementario de magnesio en dosis de 225 a 4000 mg/día no tuvo efectos mayores que el placebo (N=538, n=8, SMD=0,22, IC 95%: -0,17 a 0,48, I²=30,9%)⁷⁰. No se contó con datos sobre magnesio como un tratamiento complementario en el MDD diagnosticado.

No se observaron efectos significativos sobre puntuaciones totales de síntomas en esquizofrenia con base en los análisis combina-

dos de vitaminas antioxidantes (vitamina C y vitamina E: N=340, n=6, SMD=0,296, IC 95%: -0,39 a 0,98, p=0,40, I²=40,6%); suplementos minerales (zinc y cromo: N=129, n=2, SMD=0,324, IC 95%: -0,48 a 1,13, p=0,43, I²=0%); o vitamina B6 (N=75, n=3, SMD=0,682, IC 95%: -0,09 a 1,45, p=0,08, I²=58,4%)⁵³.

Como una opción terapéutica para controlar efectos secundarios de antipsicóticos, la vitamina E no mostró diferencia respecto al placebo en cuanto a los niveles de mejoría en discinesia tardía⁵². No obstante, redujo significativamente el riesgo de “agravamiento” de discinesia tardía en el curso de un año (N=85, n=5, RR=0,23, IC 95%: 0,07-0,76), aunque este resultado se basó en estudios de baja calidad⁵².

Todos los suplementos de vitamina y minerales al parecer tienen buenos perfiles de tolerabilidad en la esquizofrenia, y ninguno produjo un mayor número de efectos adversos que las condiciones de control con placebo^{52,53}.

PUFA

Depresión y trastorno bipolar

Los PUFA han sido el suplemento nutricional evaluado más ampliamente en diversos trastornos psiquiátricos, administrados como ácidos grasos omega-3 que incluyen ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) y ácidos grasos omega-6, como ácido linoleico (LA).

En 13 RCT independientes de 1233 personas con MDD, los suplementos omega-3 (media: 1422 mg/día de EPA) redujeron síntomas depresivos (SMD=0,398, IC 95%: 0,114-0,682, p=0,006, I² no disponible), sin indicios de sesgo de publicación⁶⁴. Cuando se utilizaron específicamente como un complemento a los antidepresivos en el MDD, los suplementos omega-3 (930-400 mg/día de EPA) también produjeron efectos moderados sobre síntomas depresivos (N=448, n=11, SMD=0,608, IC 95%: 0,154-1,062, p=0,009, I²=82%), aunque hubo algún indicio de sesgo de publicación⁷⁵. Un análisis subsiguiente de omega-3 como un complemento a los antidepresivos en MDD produjo resultados similares (N=402, n=10, SMD=0,48, IC 95%: 0,11-0,84, p=0,01, I²=64%), aunque de nuevo mostró evidencia de sesgo de publicación importante⁶⁵. Ajustar con respecto al sesgo de publicación produjo estimaciones más pequeñas (pero todavía significativas) de efectos de omega-3 como un tratamiento complementario de MDD (SMD=0,19, IC 95%: 0,00-0,38, p=0,049).

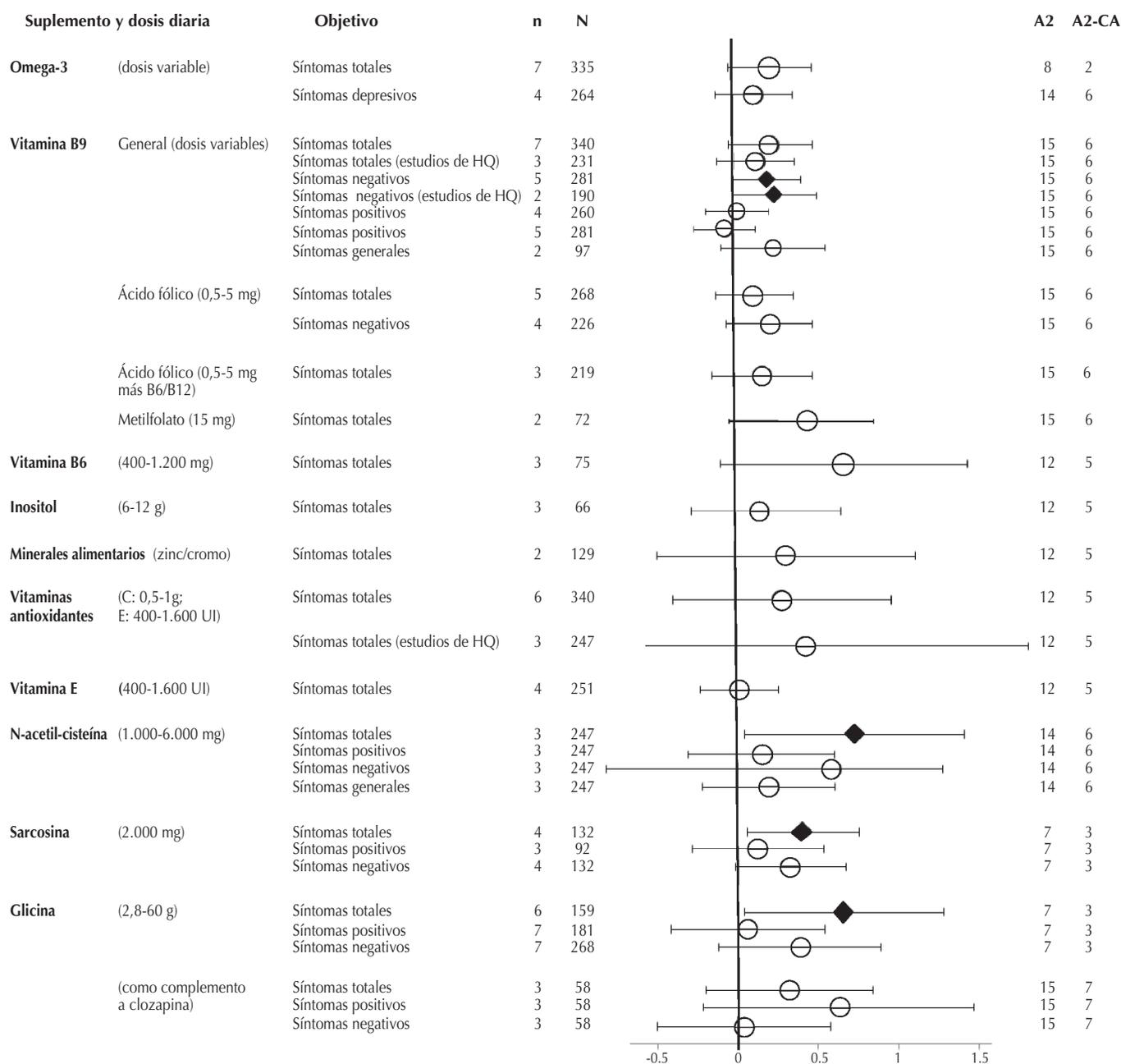


Figura 4 Efectos de suplementos nutricionales en esquizofrenia, mostrados como diferencia de medias estandarizada con IC del 95%. Círculos representan diferencia no significativa con respecto a placebo; los rombos representan $p \leq 0,05$ en comparación con placebo. A2, puntuación total en AMSTAR-2; A2-CA, apegado a “dominios críticos” de AMSTAR2; HW, alta calidad.

Los análisis de subgrupos mostraron que los suplementos omega-3 solo eran eficaces como un tratamiento complementario para MDD en cohortes sin comorbilidades referidas ($N=201$, $n=6$, $SMD=0,74$, IC 95%: 0,34-1,13, $p=0,01$, $I^2=42\%$), mientras que no hubo indicio de eficacia en muestras en las que el MDD ocurrió en comorbilidad con enfermedades cardiometabólicas o neurológicas ($N=201$, $n=4$, $SMD=0,05$, IC 95%: -0,4 a 0,5, $p=0,82$, $I^2=45\%$)⁶⁵. Además, omega 3 fue ineficaz para el tratamiento del MDD en mujeres embarazadas ($N=121$, $n=3$, $SMD=0,24$, IC 95%: -0,73 a 1,21, $p=0,63$, $I^2=85\%$)⁵⁹. Otro análisis de subgrupo de individuos con depresión indicada (pero sin diagnóstico de MDD) mostró

pequeños efectos positivos de omega-3 para síntomas depresivos ($N=759$, $n=12$, $SMD=0,22$, IC 95%: 0,01-0,43, $p<0,05$, $I^2=46\%$).

En análisis que examinan diferentes formulaciones de omega-3 para individuos con alguna depresión clínica, suplementos omega-3 que contienen $\geq 50\%$ de DHA no tuvieron más beneficios que el placebo ($N=469$, $n=6$, $SMD=-0,028$, IC 95%: -0,21 a 0,16, $p > 0,1$)⁵¹. Sin embargo, suplementos de omega-3 que contienen $> 50\%$ tuvieron efectos positivos moderadamente considerables sobre síntomas depresivos ($N=969$, $n=23$, $SMD=0,61$, IC 95%: 0,38-0,85, $p<0,001$). De nuevo, el sesgo de publicación fue evidente, y los efectos positivos estimados de omega-3 de EPA ele-

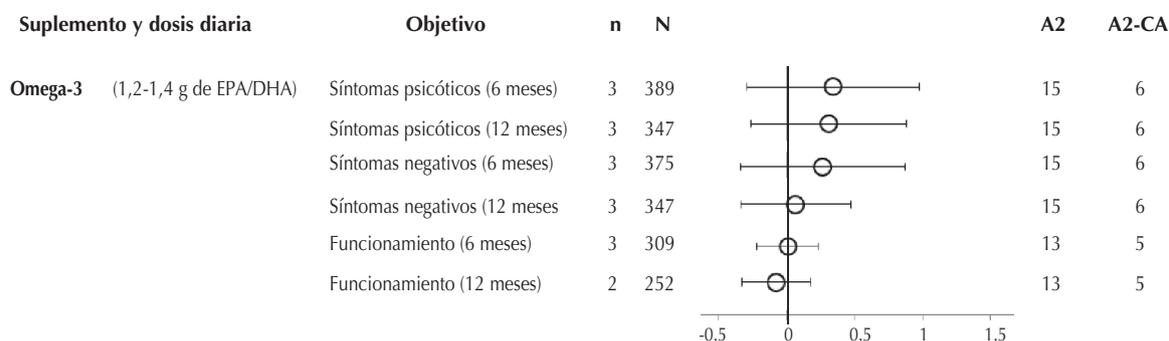


Figura 5 Efectos de suplementos nutricionales en estados de riesgo para psicosis, mostrados como diferencia de medias estandarizada con IC del 95%. Círculos representan ninguna diferencia significativa con respecto al placebo. A2, puntuación total en AMSTAR-2; A2-Ca, apegado a “dominios críticos” de AMSTAR2; EPA, ácido eicosapentaenoico.

vados se redujeron, pero todavía fueron significativos, después del ajuste con respecto a tal sesgo (SMD=0,42; IC 95%: 0,18-0,65, $p<0,001$).

Análisis de subgrupos adicionales de fórmulas de EPA indicaron efectos ligeramente mayores sobre síntomas depresivos en estudios que utilizaron periodos de tratamiento de más de 12 semanas (N=274, n=4, SMD=1,07, $p<0,01$) en comparación con los que utilizaron periodos de ≤ 12 semanas (N=695, n=19, SMD=0,55, $p<0,001$), y para los que utilizaron omega-3 como un tratamiento complementario (N=535, n=15, SMD=0,72, $p<0,001$) más que como monoterapia para depresión (N=434, n=8, SMD=0,44, $p=0,017$)⁵¹.

Un análisis realizado en personas de ≥ 65 años de edad con depresión clínica (diagnosticada o que cumplía los umbrales en parámetros de autonotificación validados) mostró que los omega-3 (en promedio 1,3 g/día de EPA/DHA) tenían efectos considerables

significativos sobre síntomas depresivos en comparación con placebo (SMD=0,94; IC 95%: 0,5-1,37, $p<0,001$, $I^2=32,7\%$), aunque con solo un número limitado de estudios pequeños (N=187, n=4).

En todos los estudios controlados con placebo sobre PUFA omega-3 en personas con trastorno bipolar, los efectos sobre la manía no fueron significativos (N=242, n=6, SMD=0,198, IC 95%: -0,037 a 0,433, $p = 0,10$, $I^2=0\%$) aunque hubo efectos positivos pequeños en la depresión (N=305, n=6, SMD=0,338, IC 95%: 0,035-0,641, $p=0,029$, $I^2=30\%$)⁷⁵. En un análisis que incluyó solo estudios a doble ciego se observaron efectos positivos similares para depresión bipolar, aunque por poco no alcanzaron la significancia estadística (N=150, n=4, SMD=0,36, IC 95%: -0,01 a 0,73, $p=0,051$, $I^2=8\%$)⁷⁶. En la mayor parte de los estudios se identificó bajo riesgo de sesgo, y no se observaron indicios de que omega-3 aumentaran las tasas de efectos adversos o manía/hipomanía en trastorno bipolar⁷⁶.

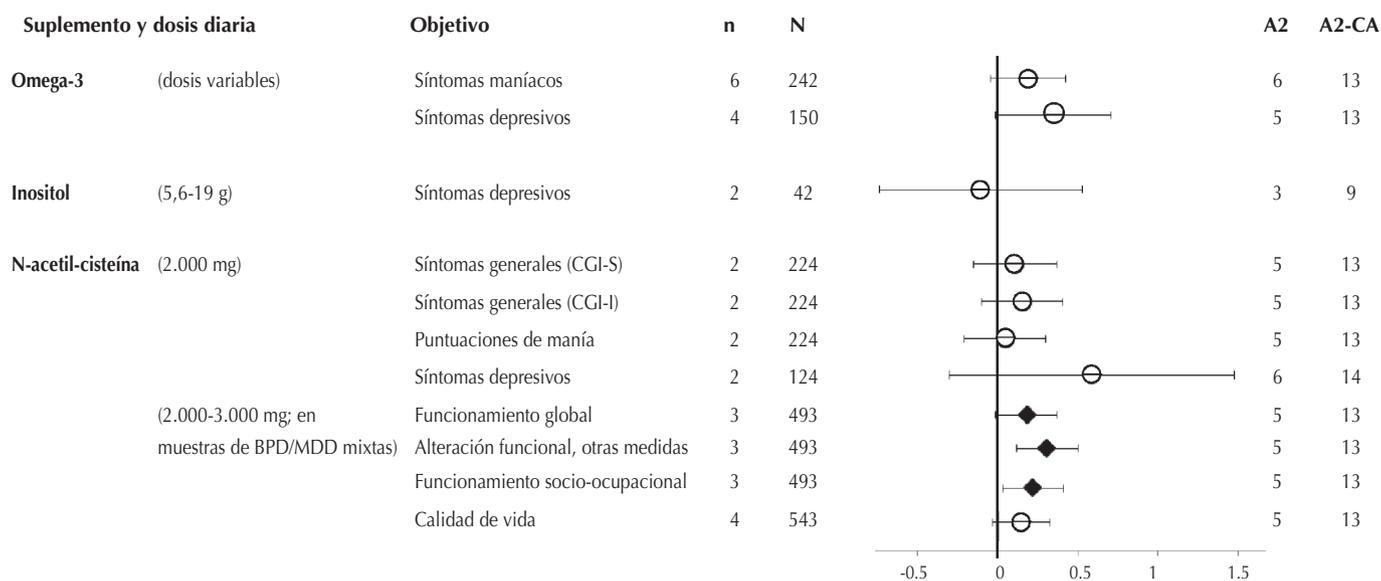


Figura 6 Efectos de suplementos nutricionales en trastorno bipolar, mostrados como diferencia de medias estandarizada con IC del 95%. Círculos representan ninguna diferencia significativa con respecto a placebo; los rombos representan $p\leq 0,05$ en comparación con placebo. A2, puntuación total en AMSTAR-2; A2-CA, apegado a “dominios críticos” de AMSTAR 2; BPD, trastorno bipolar; MDD, trastorno depresivo mayor; CGI-S, Impresión Clínica Global - Gravedad; CGI-I, Impresión Clínica Global - Mejoría.

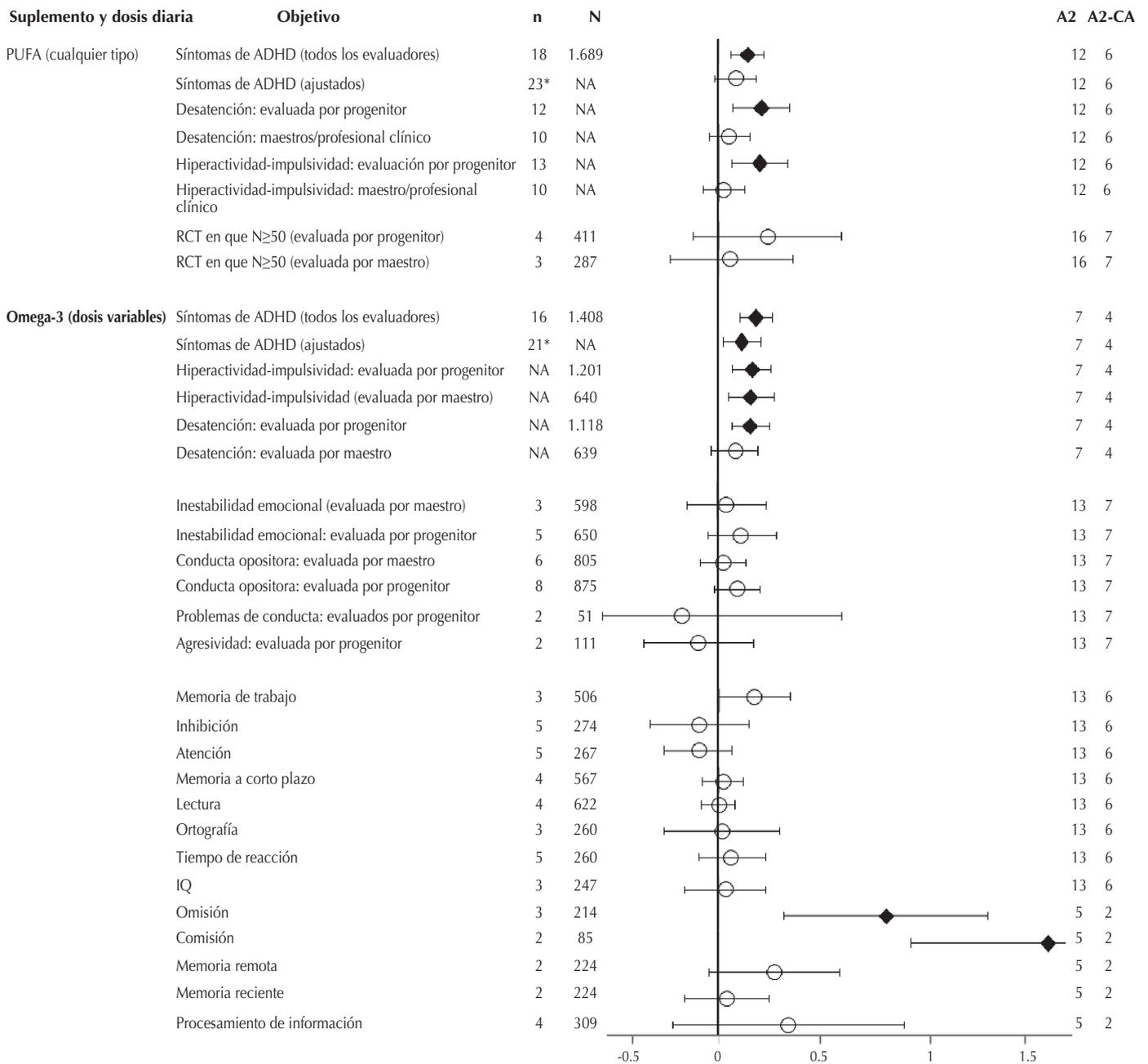


Figura 7 Efectos de suplementos nutricionales en trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), mostrados como diferencia de medias estandarizada con IC del 95%. Los círculos representan ninguna diferencia significativa con respecto a placebo; los rombos representan $p < 0,05$ en comparación con placebo; * representa estimación de ajuste y relleno ajustada con respecto a sesgo de publicación. A2, puntuación total en AMSTAR-2; A2-CA, apegado a “dominios críticos” de AMSTAR2; PUFA, ácidos grasos poliinsaturados; NA, no disponible; RCT, estudios aleatorizados controlados.

Esquizofrenia y estados de riesgo para psicosis

Como un tratamiento complementario para personas con esquizofrenia, el efecto de omega-3 (2-3 g/día de EPA) no alcanzó la significancia estadística para puntuaciones de síntomas totales (N=335, n=7, SMD=0,242, IC 95%: -0,028 a 0,512, $p=0,08$ $I^2=33,8\%$)⁵⁵. Los suplementos de omega-3 no mostraron efectos significativos sobre síntomas de depresión en personas con esquizofrenia (N=254, n=4, SMD=0,14, IC 95%: -0,11 a 0,39, $p=0,28$, $I^2=8\%$)⁵⁹.

Tres estudios (N=512) en que se analizó el efecto de omega-3 (1200-1400 mg/día) como monoterapia para prevenir la transición a psicosis en personas jóvenes que cumplían criterios “de riesgo” no mostraron indicios de beneficio ($p > 0,1$ para todos) en comparación con placebo en el curso de 26 semanas (OR=0,64, IC 95%: 0,15-2,68) o 52 semanas (OR=0,64, IC 95%: 0,18-2,26)⁶⁰.

En jóvenes con riesgo de psicosis, los suplementos de PUFA también fueron ineficaces para reducir síntomas psicóticos atenuados (N=347, n=3, SMD=0,31, IC 95%: -0,26 a 0,88, $I^2=80\%$)⁶¹,

Tabla 2. Resúmenes de evidencia clave para suplementos nutricionales con datos suficientes (es decir, metanálisis con >400 participantes)

Tratamiento	Hallazgos clave	Uso indicado	Consideraciones
Depresión			
Omega-3	Efectos positivos pequeños a moderados de fórmulas con alto contenido de EPA en depresión clínica generalmente, así como un complemento a SSRI en MDD	Fórmulas de >50% de EPA que proporcionan 2.200 mg de EPA/día	<ul style="list-style-type: none"> Efectos pequeños pero significativos observados en metanálisis de alta calidad aun después del ajuste con respecto a sesgo de publicación Heterogeneidad importante en análisis generales Ningún beneficio para MDD en comorbilidad con otros trastornos Ningún beneficio con fórmulas de predominio de DHA
Suplementos a base de folato	Beneficios generales pequeños para la depresión unipolar, con efectos máximos de metilfolato en dosis altas en MDD resistente a tratamiento	15 mg de metilfolato/día como tratamiento complementario en MDD	<ul style="list-style-type: none"> Efectos generales en estudios de folato se volvieron en gran parte no significativos después de excluir 15 mg de metilfolato/día Efectos moderados de metilfolato en dosis altas observados solo en pocos RCT a pequeña escala
Vitamina D	Mejoras moderadas en depresión mayor, con escasa heterogeneidad entre estudios	50.000 UI por semana como tratamiento complementario	<ul style="list-style-type: none"> Examinado en solo un metanálisis de 4 RCT, con baja confianza en hallazgos Todos los RCT de China e Irán (considerando que niveles de vitamina D son influidos por la exposición a la luz solar/región, se necesita replicación en otros contextos)
Magnesio	Ningún beneficio significativo para la depresión mayor		<ul style="list-style-type: none"> Múltiples defectos decisivos en metanálisis reducen confianza en hallazgos
NAC	Reducciones pequeñas a moderadas en síntomas depresivos en diversos diagnósticos psiquiátricos	2.000 mg/día	<ul style="list-style-type: none"> Evidencia preliminar: escasa confianza en hallazgos y heterogeneidad importante
ADHD			
Omega-3	Efectos positivos pequeños en síntomas totales de ADHD, junto con subdominios de hiperactividad-impulsividad y desatención; ningún efecto sobre problemas emocionales/conductuales comórbidos	Fórmulas con alto contenido de EPA que proporcionan hasta 2.513 mg de EPA/día	<ul style="list-style-type: none"> Escasa confianza en hallazgos de revisión y efectos insignificantes después del ajuste con respecto a sesgo de publicación Examinados principalmente como monoterapia en jóvenes que alcanzaron umbrales clínicos de parámetro autotificado; difícil determinar eficacia junto con medicamentos
Trastorno bipolar			
NAC	Efectos positivos pequeños para medidas de alteración funcional; efectos sobre síntomas bipolares analizados en <400 pacientes	2.000 mg/día	<ul style="list-style-type: none"> Heterogeneidad significativa y escasa confianza en análisis
Esquizofrenia			
Omega 3	Ningún efecto significativo sobre efectos de esquizofrenia		<ul style="list-style-type: none"> Escasa confianza en hallazgos del análisis Investigación subsiguiente indica posible beneficio en psicosis de primer episodio
Suplementos a base de folato	Ningún efecto de suplementos de folato complementarios sobre puntuaciones de síntomas totales; reducciones significativas observadas para síntomas negativos, sobre todo en estudios de metilfolato	15 mg de metilfolato/día como tratamiento complementario	<ul style="list-style-type: none"> Efectos sobre síntomas negativos se vuelven en gran parte no significativos después de excluir estudios de metilfolato Efectos moderados de metilfolato en dosis altas observados solo en pocos RCT a pequeña escala

EPA, ácido eicosapentaenoico; SSRI, inhibidores selectivos de recaptación de serotonina; MDD, trastorno depresivo mayor; ADHD, trastorno por déficit de atención con hiperactividad; DHA, ácido docosahexaenoico; RCT, estudio aleatorizado controlado; NAC, N-acetilcisteína.

síntomas negativos (N=347, n=3, SMD=0,06, IC 95%: -0,35 a 0,46, I²=63%)⁶² y discapacidad funcional (N=252, n=2, SMD= -0,08, IC 95%: -0,33 a 0,17)⁶³ en el curso de 52 semanas. Asimismo, se observaron efectos nulos similares en periodos de tiempo más breves (es decir, 12 y 26 semanas)⁶¹⁻⁶³.

El análisis de efectos adversos reveló que EPA era bien tolerado en trastornos psicóticos y no producía efectos adversos además de la molestia digestiva leve⁵⁵. En los grupos con riesgo, la deserción en condiciones de tratamiento con omega-3 no fue diferente a las condiciones de control con placebo⁶⁰.

Trastorno por déficit de atención con hiperactividad

En personas jóvenes y niños con ADHD, análisis generales de cualquier aporte suplementario de PUFA (incluidos cualesquiera suplementos de omega-3 y omega-6, en dosis variables), mostraron efectos significativos más allá del placebo en puntuaciones de síntomas compuestos de ADHD (N=1689, n=18, SMD=0,192, IC 95%: 0,086-0,297, p<0,001, I²=19,3%)⁷⁷. Sin embargo, después del ajuste para sesgo de publicación, los efectos de PUFA en puntuaciones compuestas de síntomas

no alcanzaron la significancia (SMD=0,118, IC 95%: -0,014 a 0,250, p=0,08).

En los 16 estudios aleatorizados controlados que informaron sobre el dominio de síntomas de ADHD, se observaron beneficios significativos en cuanto a hiperactividad/impulsividad (SMD=0,209, IC 95%: 0,059-0,358, p=0,006) y desatención (SMD=0,162, IC 95%: 0,047-0,276, p=0,006)⁷⁷. Análisis de subgrupos revelaron que solo se observaban beneficios significativos de PUFA en medidas evaluadas por progenitores, sin efectos sobre medidas evaluadas por maestro/profesional clínico de síntomas generales, hiperactividad/impulsividad o desatención⁷⁷. Un análisis subsiguiente en que se utilizaron criterios de inclusión más estrictos de los RCT (y datos de exclusión de estudios con menos de 50 participantes) no mostró beneficios del aporte suplementario de PUFA sobre medidas evaluadas por maestro de síntomas de ADHD (N=287, n=3, SMD=0,08, IC 95%: -0,32 a 0,47, p=0,56, I²=0%), y los beneficios para las medidas evaluadas por progenitor tampoco alcanzaron la significancia estadística (N=411, n=4, SMD=0,32, IC 95%: -0,15 a 0,8, p=0,098, I²=52,4%).

Los suplementos omega-3 (120-2513 mg/día; media: 616 mg/día) redujeron las puntuaciones de síntomas compuestos en ADHD significativamente más que placebo (N=1408, n=16, SMD=0,26, IC 95%: 0,15-0,37, p<0,001, I²=25%)⁷⁹. Aunque todavía estadísticamente significativa, la magnitud de beneficio fue pequeña cuando se aplicó un análisis de ajuste y relleno para ajustar con respecto al sesgo de publicación (SMD=0,16, IC 95%: 0,03-0,28). Se observaron efectos pequeños similares para los dominios de síntomas de hiperactividad e impulsividad (SMD=0,26, IC 95%: 0,13-0,39, p<0,001) y desatención (SMD=0,22, IC 95%: 0,1-0,34, p<0,001). Análisis subsiguientes (aunque incluyeron menos estudios) reprodujeron estos hallazgos de efectos pequeños pero significativos de suplementos omega-3 sobre puntuaciones compuestas, hiperactividad-impulsividad y síntomas de desatención⁸⁰.

Con respecto a comorbilidades conductuales, no hubo indicios de efectos de omega-3 sobre inestabilidad emocional, problemas de conducta o agresividad en personas jóvenes con ADHD⁸⁰. Solo los efectos sobre la conducta opositora evaluada por progenitor se acercaron a la significancia en análisis primarios (SMD=0,2, IC 95%: 0,06-0,38, p = 0,02, I²=0,2%). Asimismo, se observó una tendencia a un efecto positivo sobre la conducta opositora evaluada por progenitor cuando se aplicaron criterios de inclusión estrictos (SMD=0,15, IC 95%: -0,006 a 0,31, p = 0,06, I²=8%) y al analizar solo estudios de gran calidad (SMD=0,2, IC 95%: 0,03-0,38, p=0,02, I²=0,2%).

En cuanto a la disfunción cognitiva, los únicos efectos positivos de suplementos omega-3 en personas jóvenes con ADHD se observaron en puntuaciones de tareas individuales para errores de omisión (N=214, n=3, SMD=1,09, IC 95%: 0,43-1,75, p=0,001, I²=75%) y errores de comisión (N=85, n=2, SMD=2,14, IC 95%: 1,24-3,03, p<0,001, I²=63%)⁸¹. Se detectó una tendencia positiva para las puntuaciones compuestas de memoria de trabajo (N=506, n=3, SMD=0,23, IC 95%: -0,001 a 0,46, p=0,05, I²=33,9%)⁸² y puntuaciones individuales en tarea de memoria para hechos lejanos (N=224, n=2, SMD=0,37, IC 95%: -0,05 a 0,79, p=0,08, I²=55%).

Los omega-3 no confirieron beneficios en tareas de memoria para hechos recientes (N=224, n=2, SMD=0,06, IC 95%: -0,21 a 0,34, p=0,66, I²=0%) y procesamiento de información (N=309, n=4, SMD=0,46, IC 95%: -0,29 a 1,21, p=0,23, I²=89%)⁸¹, y no produjeron ninguna mejora en puntuaciones cognitivas compuestas para IQ general (N=247, n=3, SMD=0,05, IC 95%: -0,21 a 0,32, p=0,71, I²=0%), inhibición (N=274, n=5, SMD=-0,12, IC 95%: -0,44 a 0,2, p=0,47, I²=42,8%), atención (N=267, n=5, SMD=-0,12, IC

95%: -0,33 a 0,1, p=0,28, I²=0%), memoria a corto plazo (N=567, n=4, SMD=0,03, IC 95%: -0,10 a 0,16, p=0,64, I²=0%), lectura (N=622, n=4, SMD=0,01, IC 95%: -0,09 a 0,12, p=0,79, I²=0%), escritura (N=260, n=3, SMD=0,03, IC 95%: -0,34 a 0,40, p=0,89, I²=48,9%) o tiempo de respuesta (N=260, n=5, SMD=0,09, IC 95%: -0,13 a 0,3, p=0,44, I²=0%)⁸².

Aminoácidos

N-acetilcisteína

La N-acetilcisteína es la forma nutricional del aminoácido cisteína, que se halla en abundancia en alimentos con alto contenido de proteína, y es un precursor de glutatión, que tiene actividad antioxidante en todo el cuerpo.

Ha sido el suplemento de aminoácido evaluado con más frecuencia en trastornos mentales. En una muestra mixta de 574 pacientes psiquiátricos con altos niveles de depresión (comórbida o primaria), el tratamiento complementario (2-3 g/día) redujo significativamente síntomas depresivos (n=5, SMD=0,37, IC 95%: 0,19-0,55, p=0,001, I²=92,64%), pero no tuvo efectos sobre la calidad de vida percibida (N=543, n=4, SMD=0,14, IC 95%: -0,04 a 0,32, p=0,14, I²=68%)⁷². Hubo una gran heterogeneidad entre estudios, pero no hubo indicios de sesgo de publicación.

En personas con trastornos afectivos (incluidos el trastorno bipolar y el MDD; N=493, n=3), la N-acetilcisteína en dosis de 2-3 g/día tuvo efectos pequeños pero significativos en comparación con placebo sobre el funcionamiento global (SMD=0,19, IC 95%: 0,01-0,39, p=0,04, I²=64%) y el funcionamiento social (SMD=0,22, IC 95%: 0,03-0,41, p=0,02, I²=67%). También mejoró significativamente otras medidas de alteración funcional (SMD=0,31, IC 95%: 0,12-0,50, p=0,002, I²=86%)⁷².

En tres estudios aleatorizados comparativos realizados en personas con esquizofrenia (N=247), el tratamiento complementario con N-acetilcisteína redujo significativamente las puntuaciones totales de síntomas (SMD=0,74, IC 95%: 0,06-1,43, p=0,03). Aunque los estudios incluidos fueron evaluados como de gran calidad, la fuerza de evidencia en general fue débil a causa del alto riesgo de sesgo de publicación y heterogeneidad significativa en los datos existentes (I²=84%)⁵⁶. En relación con subgrupos de síntomas, hubo un indicio de tendencia no significativa en los efectos beneficiosos sobre síntomas negativos (SMD=0,59, IC 95%: -0,10 a 2,00, p=0,08, I²=93%), pero ningún efecto más allá del placebo para los síntomas positivos (SMD=0,16, IC 95%: -0,29 a 0,62, p=0,48, I²=66%) o los síntomas generales (SMD=0,2, IC 95%: -0,21 a 0,62, p=0,34, I²=59%)⁵⁶.

Como un tratamiento complementario para individuos con trastorno bipolar (N=224, n=2), 2 g de N-acetilcisteína/día no fue diferente a placebo en su efecto sobre las puntuaciones generales de gravedad de la enfermedad (Impresión Clínica Global - Gravedad, CGI-S: SMD=0,11, IC 95%: -0,15 a 0,37, p=0,42, I²=90%, e Impresión Clínica Global - Mejoría, CGI-I: SMD=0,16, IC 95%: -0,09 a 0,42, p=0,22, I²=0%) o de manía (N=224, n=2, SMD=0,05, IC 95%: -0,2 a 0,31, p=0,68, I²=0,01%)⁷². También se observó que N-acetilcisteína es ineficaz en síntomas depresivos en personas con trastorno bipolar (N=124, n=2, SMD=0,59, IC 95%: -0,3 a 1,48, p=0,19, I²=83%)⁵⁶.

En 155 individuos con OCD que tomaban medicamentos concomitantes (principalmente SSRI), 2-3 g de N-acetilcisteína produjeron un efecto a nivel de tendencia hacia la reducción de los síntomas obsesivos-compulsivos (n=4, SMD=0,295, IC 95%:

-0,018 a 0,608, $p=0,064$, $I^2=65\%$)⁷⁴. N-acetilcisteína (2-2,4 g/día) tampoco tuvo efectos significativos en síntomas de ansiedad en una muestra psiquiátrica mixta combinada (N=319, n=2, SMD=0,03, IC 95%: -0,21 a 0,28, $p=0,80$, $I^2=0\%$)⁷².

En todos los trastornos antes señalados, las tasas de suspensión y efectos adversos graves por el aporte suplementario de N-acetilcisteína no fueron significativamente diferentes de las condiciones placebo^{56,72,74}. No hubo diferencia significativa en tasas de efectos adversos leves (sobre todo por lo que respecta a molestias digestivas) en personas con esquizofrenia (N=186, n=2, OR=1,56, IC 95%: 0,87-2,80, $p=0,14$, $I^2=0\%$)⁵⁶, pero el aporte suplementario de N-acetilcisteína se asoció a tasas más elevadas de efectos adversos leves en trastornos afectivos (N=574, n=5, OR=1,61, IC 95%: 1,01-2,59; $p=0,049$)⁷².

Moduladores de receptor de N-metil-D-aspartato

Los aminoácidos sarcosina y glicina (presentes naturalmente en carne, productos lácteos y legumbres) se han evaluado como tratamientos complementarios para esquizofrenia, debido a su potencial acción como moduladores de receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA)⁵⁷. Ni la sarcosina (en dosis de 2 g/día) ni la glicina (en dosis de 2,8-60 g/día) tuvieron ningún efecto sobre los síntomas positivos, aunque los dos redujeron significativamente la psicopatología total como un complemento al tratamiento antipsicótico (sarcosina: N=132, n=4, SMD=0,41, IC 95%: 0,06-0,66, $p=0,02$, I^2 no comunicada; glicina: N=159, n=6, SMD=0,66, IC 95%: 0,04-1,28, $p=0,04$, I^2 no comunicada)⁵⁷.

Los efectos sobre síntomas negativos no alcanzaron la significancia estadística (sarcosina: N=132, n=4, SMD=0,32, IC 95%: -0,03 a 0,66, $p=0,07$; glicina: N=268, n=7, SMD=0,39, IC 95%: -0,11 a 0,9, $p=0,13$)⁵⁷. Sin embargo, se observaron beneficios significativos en cuanto a los síntomas negativos en individuos tratados con antipsicóticos no clozapínicos (sarcosina: N=112, n=3, SMD=0,39, $p=0,04$; y glicina: N=219, n=5, SMD=0,60, $p=0,05$; IC e I^2 no comunicados)⁵⁷.

Como complemento al tratamiento con clozapina (N=58, n=3)⁵⁸, la glicina fue ineficaz para las puntuaciones de síntomas positivos (SMD=0,63, IC 95%: -0,21 a 1,48, I^2 no comunicada), negativos (SMD=0,03, IC 95%: -0,51 a 0,57, I^2 no comunicada) y síntomas totales (SMD=0,32, IC 95%: -0,2 a 0,84, I^2 no comunicada). No se contó con datos elegibles sobre los efectos de sarcosina como complemento a la clozapina.

Prebióticos y probióticos

En nuestra búsqueda no se identificaron meta-análisis sobre los efectos de prebióticos o probióticos en trastornos mentales. Sin embargo, en grupos de individuos con depresión leve a moderada (según se determinó por umbrales en escalas clínicamente validadas), tratamientos mediante probióticos con cepas y dosis variables redujeron síntomas depresivos significativamente más que placebo (N=163, n=3, SMD=0,684, IC 95%: 0,0712-1,296, $p=0,029$)⁷¹.

DISCUSIÓN

En esta meta-revisión se combinó y se evaluó toda la evidencia reciente de nivel superior proveniente de meta-análisis de RCT

que analizan eficacia y tolerabilidad de suplementos nutricionales en trastornos mentales. Identificamos 33 meta-análisis elegibles publicados desde 2012 en adelante (26 desde 2016), incluyendo los análisis primarios de 10.951 individuos con trastornos psiquiátricos (específicamente trastornos depresivos, trastornos por ansiedad y relacionados con estrés, esquizofrenia, estados con riesgo de psicosis, trastorno bipolar y ADHD), aleatorizados a aporte suplementario nutricional (que incluyó ácidos grasos omega-3, vitaminas, minerales, N-acetilcisteína y otros aminoácidos) o condiciones de control con placebo. Aunque la mayor parte de los suplementos nutricionales evaluados no mejoraron significativamente los desenlaces de salud mental más allá de las condiciones de control (véanse Figuras 2-7), algunos de ellos proporcionaron tratamiento complementario eficaz para trastornos mentales específicos bajo ciertas condiciones.

La intervención nutricional con el apoyo de evidencia más sólida es omega-3, en particular EPA. Múltiples meta-análisis han demostrado que tiene efectos importantes en personas con depresión, incluidos meta-análisis de alta calidad con buena confianza en los hallazgos según se determinó mediante AMSTAR-2⁶⁴. Datos metanalíticos han demostrado que omega-3 es eficaz cuando se administra en forma complementaria a antidepresivos^{51,64}. Como una intervención de monoterapia, los datos son menos convincentes para omega-3, mientras que las fórmulas de DHA o con predominio de DHA no parecen demostrar algún beneficio evidente en MDD^{51,64}.

El aporte suplementario de omega-3 al parecer tiene máximo beneficio cuando se administra con fórmulas con alto contenido de EPA, ya que también se observaron relaciones significativas entre dosis de EPA y magnitudes de efecto en meta-análisis de RCT de alta calidad^{59,64}. Datos emergentes de RCT indican además que los omega-3 pueden ser muy útiles para pacientes que tienen aumento de marcadores inflamatorios⁸³. Los meta-análisis disponibles indican que el aporte suplementario de omega-3 no es eficaz en pacientes con depresión como una comorbilidad de trastornos físicos crónicos⁶⁵, como enfermedades cardiometabólicas, un hallazgo que se ha reproducido en estudios subsiguientes⁸⁴. En vista de datos de eventos adversos actuales, omega-3 parece representar un tratamiento complementario seguro.

Se necesita más investigación en torno a la eficacia de suplementos omega-3 en otros trastornos de la salud mental. Por ejemplo, se señaló omega-3 como potencialmente beneficioso en niños con ADHD, de nuevo confirmando las fórmulas con alto contenido de EPA los efectos más importantes⁷⁹. Sin embargo, las magnitudes de efecto insignificantes tras el control con respecto a sesgo de publicación, junto con la baja calidad de análisis que se identificó mediante AMSTAR-2, reduce la confianza en los hallazgos. Asimismo, aunque datos metanalíticos existentes han mostrado una falta de beneficios importantes en personas con esquizofrenia^{55,59}, estudios subsiguientes en personas jóvenes con primer episodio de psicosis han comunicado resultados más positivos, si bien ambivalentes^{85,86}, supuestamente atribuidos a efectos neuroprotectores^{87,88}.

El tratamiento complementario con suplementos a base de folato redujo significativamente síntomas de MDD y síntomas negativos en la esquizofrenia^{54,67}. Sin embargo, en ambos casos, las calificaciones en AMSTAR-2 indicaron escasa confianza en hallazgos del análisis, y los efectos globales positivos en estos meta-análisis se debieron en gran parte a RCT de metilfolato en dosis altas (15 mg/día). Metilfolato se absorbe rápidamente, contrarrestando cualquier predisposición genética a la absorción deficiente de ácido fólico, y cruzando satisfactoriamente la barrera hematoen-

cefálica^{89,90}. De hecho, en un estudio controlado con placebo sobre metilfolato en esquizofrenia se informaron incrementos importantes en la sustancia blanca en tan solo 12 semanas, que se presentaron simultáneamente con una reducción de síntomas negativos⁹¹.

Los RCT no captados en nuestra meta-revisión⁹² y análisis de registros retrospectivos⁹³ han indicado además beneficios del aporte suplementario de metilfolato en otros trastornos mentales. Considerando esto, así como la falta de efectos secundarios nocivos (de hecho, significativamente menos efectos adversos en muestras que reciben tratamiento en comparación con placebo⁵⁴), es necesaria investigación adicional sobre metilfolato como un tratamiento complementario para trastornos mentales.

En relación con otras vitaminas (como vitamina E, C o D), minerales (zinc y magnesio) o inositol, en la actualidad hay una escasez de evidencia convincente que respalde su eficacia para cualquier trastorno mental, aunque debe mencionarse la evidencia emergente en torno a efectos positivos del aporte suplementario de vitamina D en la depresión mayor.

Además de vitaminas, minerales y ácidos grasos omega-3, determinados aminoácidos en la actualidad están emergiendo como tratamientos complementarios promisorios en trastornos mentales. Aunque la evidencia todavía es incipiente, N-acetilcisteína en particular (en dosis de 2000 mg/día o más) se indicó como potencialmente eficaz para reducir síntomas depresivos y mejorar el restablecimiento funcional en muestras mixtas de pacientes psiquiátricos⁷². Además, se han observado reducciones significativas en los síntomas totales de esquizofrenia cuando se utiliza N-acetilcisteína como un tratamiento complementario, aunque con heterogeneidad sustancial entre estudios, sobre todo en la duración del estudio (de hecho, N-acetilcisteína tiene un inicio de acción muy retardado de casi seis meses^{56,94}).

N-acetilcisteína es un precursor de glutatión, el antioxidante endógeno primario que neutraliza especies reactivas del oxígeno y el nitrógeno celulares⁹⁵. La producción de glutatión en astrocitos tiene una tasa limitada por la cisteína. Glutatión y L-cisteína orales son degradados por metabolismo de primer paso, y no aumentan los niveles de glutatión en el cerebro, a diferencia de N-acetilcisteína oral, que se absorbe más fácilmente y se ha demostrado que aumenta el glutatión cerebral en modelos animales⁹⁶. Asimismo, se ha demostrado que N-acetilcisteína aumenta la liberación de dopamina en modelos animales⁹⁶.

N-acetilcisteína puede ser útil en el tratamiento de esquizofrenia, trastorno bipolar y depresión, al disminuir la lesión oxidativa y reducir la disfunción glutamatérgica⁹⁶, pero tiene efectos preclínicos más amplios sobre mitocondria, apoptosis, neurogénesis y alargamiento de telómeros de importancia clínica indeterminada.

Los receptores de NMDA son activados mediante la fijación de D-serina o glicina⁹⁷. La sarcosina es un inhibidor de transporte de glicina natural y puede actuar como un co-agonista de NMDA⁹⁸. En consecuencia, D-serina, glicina y sarcosina pueden mejorar síntomas psicóticos a través de la modulación de NMDA⁹⁸. Encontramos reducciones en síntomas psicóticos totales, pero no síntomas negativos, con lisina y sarcosina. Asimismo, observamos que glicina no era eficaz en combinación con clozapina. Esto puede deberse a que clozapina ya actúa como un agonista en el sitio de glicina del receptor de NMDA⁹⁷.

La función que desempeña el microbioma intestinal en la salud mental también es un campo de investigación rápidamente emergente⁹⁹. La microbiota intestinal difiere significativamente entre personas con trastornos mentales y controles sanos, y estudios recientes sobre trasplante fecal en ratones estériles indican que

estas diferencias pudieran desempeñar un papel causal en los síntomas de enfermedades mentales^{41,100,101}. Están comenzando a surgir estudios de intervención que se dirigen a investigar el efecto de formulaciones de probióticos sobre desenlaces clínicos en trastornos mentales⁷¹. Incluimos un meta-análisis reciente en que se evaluó el efecto combinado de intervenciones con probiótico sobre síntomas depresivos: aunque en el análisis primario no se informó efecto significativo, el efecto moderadamente considerable en los tres estudios incluidos parece indicar que los probióticos pueden ser útiles para personas con un diagnóstico clínico de depresión más que de síntomas leves⁷¹. Sin embargo, se necesitan estudios adicionales para reproducir estos resultados, evaluar la tolerabilidad de intervenciones con probióticos a largo plazo y dilucidar el esquema de dosis óptimo así como las cepas de prebióticos y probióticos más eficaces¹⁰².

Aunque esta revisión de meta-análisis ha resaltado los roles potenciales del uso de suplementos adicionales, esto no tiene la intención de reemplazar las mejoras en la alimentación. Está bien documentada la salud física deficiente de personas con enfermedades mentales¹⁰³, y la ingesta alimentaria excesiva y no sana parece ser el factor clave implícito^{4,5}. Un mejoramiento de la calidad de la dieta conlleva una reducción de la mortalidad por todas las causas¹⁰⁴, mientras que suplementos vitamínicos y multiminerales pueden no mejorar la esperanza de vida¹⁸⁻²⁰.

Un meta-análisis de intervenciones alimentarias en personas con enfermedades mentales graves mostró beneficios en una serie de aspectos de la salud física¹⁰⁵. Es improbable que el aporte suplementario de nutrientes pueda abarcar todos los aspectos beneficiosos de una mejor ingesta dietética. Además, alimentos integrales pueden contener vitaminas y minerales en diferentes formas, mientras que suplementos de nutrientes pueden proporcionar solo una forma. Por ejemplo, la vitamina E ocurre naturalmente en ocho formas, pero suplementos nutricionales pueden proporcionar solo una forma. Las intervenciones alimentarias también reducen los elementos dietéticos excesivos, como la sal, que es un factor clave que impulsa la mortalidad prematura¹³.

Aunque mejorar la ingesta alimentaria parece desempeñar un papel claro en incrementar la esperanza de vida y prevenir enfermedades crónicas, en la actualidad se carece de estudios que evalúen esto en personas con trastornos mentales. Asimismo, aunque meta-análisis recientes de RCT han demostrado que las mejoras en la alimentación reducen los síntomas de depresión en la población general¹⁰⁶, se necesitan más estudios bien diseñados para confirmar los beneficios que sobre la salud mental tienen intervenciones dietéticas en personas con trastornos psiquiátricos diagnosticados²⁵.

Nuestros datos han de considerarse tomando en cuenta algunas limitaciones. En primer lugar, aunque meta-análisis de RCT suelen constituir el nivel superior de evidencia, es importante reconocer que muchas de las variables incluidas en esta revisión de meta-análisis tuvieron grados importantes de heterogeneidad entre los estudios incluidos, o se basaron en un pequeño número de estudios. Un siguiente paso en este campo de investigación es desplazarse desde meta-análisis a nivel de estudio hasta meta-análisis a nivel de paciente, ya que esto proporcionaría un panorama más personalizado de los efectos de suplementos nutricionales derivados de análisis de factores moderadores, mediadores y de subgrupo adecuadamente potenciados. Asimismo, sería conveniente comparar suplementos nutricionales en el mismo estudio.

Se reconoce que personas con trastornos mentales suelen tomar suplementos nutricionales en combinaciones. En algunos casos, la investigación ha respaldado esta estrategia, con más

frecuencia en forma de combinaciones de multivitaminas y minerales¹⁰⁷. Sin embargo, investigación reciente en el campo de la depresión ha revelado que “más no necesariamente es mejor” cuando se trata de formulaciones complejas¹⁰⁸. Cabe hacer notar que estudios clínicos amplios y recientes sobre trastornos afectivos han revelado que combinaciones de nutrientes pueden no tener un efecto más potente y en algunos casos el placebo ha sido más eficaz^{47,108,109}.

En conclusión, hay en la actualidad una vasta serie de investigaciones que analizan la eficacia del aporte suplementario de nutrientes en personas con trastornos mentales, y algunos nutrientes en la actualidad han demostrado eficacia bajo condiciones específicas, y otros con potencial cada vez más indicado. Existe una gran necesidad de determinar los mecanismos implícitos, junto con el análisis de los efectos en poblaciones específicas como personas jóvenes y en quienes se hallan en etapas tempranas de la enfermedad. Claramente es necesaria una estrategia dirigida, que puede manifestarse como tratamiento basado en biomarcadores, con base en niveles de nutrientes claves, marcadores inflamatorios y farmacogenómica^{83,91,110}.

AGRADECIMIENTOS

J. Firth es apoyado por una Blackmores Institute Fellowship; J. Sarris por una National Health and Medical Research Council (NHMRC) Clinical Research Fellowship (APP1125000); M. Berk por una Senior Principal Research Fellowship de NHMRC (APP1059660 y APP1156072). B. Stubbs tiene una cátedra clínica apoyada por Health Education England y el National Institute for Health Research (NIHR) Integrated Clinical Academy Programme (ICA-CL-2017-03-001). K. Allott es apoyado por una Career Development Fellowship del NHMRC (APP1141207). D. Siskind es apoyado en parte por una Early Career Fellowship del NHMRC (APP1111136). W. Marx es apoyado por una beca posdoctoral de la Deakin University. Los puntos de vista expresados en este artículo son de los autores y no necesariamente de las entidades antes mencionadas.

BIBLIOGRAFÍA

- Firth J, Stubbs B, Teasdale SB et al. Diet as a hot topic in psychiatry: a population-scale study of nutritional intake and inflammatory potential in severe mental illness. *World Psychiatry* 2018;17:365-7.
- Teasdale SB, Ward PB, Samaras K et al. Dietary intake of people with severe mental illness: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2019; 214:251-9.
- van den Berk-Clark C, Secrest S, Walls J et al. Association between post-traumatic stress disorder and lack of exercise, poor diet, obesity, and co-occurring smoking: a systematic review and meta-analysis. *Health Psychol* 2018;37:407-16.
- Woo H, Kim D, Hong Y-S et al. Dietary patterns in children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Nutrients* 2014;6:1539-53.
- Howard AL, Robinson M, Smith GJ et al. ADHD is associated with a “Western” dietary pattern in adolescents. *J Atten Disord* 2011;15:403-11.
- Jacka FN, Cherbuin N, Anstey KJ et al. Does reverse causality explain the relationship between diet and depression? *J Affect Disord* 2015;175:248-50.
- Salvi V, Mencacci C, Barone-Adesi F. H1-histamine receptor affinity predicts weight gain with antidepressants. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016;26:1673-7.
- Firth J, Teasdale SB, Jackson SE et al. Do reductions in ghrelin contribute towards antipsychotic-induced weight gain? *Schizophr Res* (in press).
- Tolkien K, Bradburn S, Murgatroyd C. An anti-inflammatory diet as a potential intervention for depressive disorders: a systematic review and metaanalysis. *Clin Nutr* (in press).
- Lassale C, Batty GD, Baghdadli A et al. Healthy dietary indices and risk of depressive outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Mol Psychiatry* 2019;24:965-86.
- Firth J, Carney R, Stubbs B et al. Nutritional deficiencies and clinical correlates in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2018;44:1275-92.
- Swinnburn BA, Kraak VI, Allender S et al. The global syndemic of obesity, undernutrition, and climate change: the Lancet Commission report. *Lancet* 2019;393:791-846.
- GBD 2017 Diet Collaborators. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2019;393:1958-72.
- Sarris J, Logan AC, Akbaraly TN et al. Nutritional medicine as mainstream in psychiatry. *Lancet Psychiatry* 2015;2:271-4.
- Sarris J, Logan AC, Akbaraly TN et al. International Society for Nutritional Psychiatry Research consensus position statement: nutritional medicine in modern psychiatry. *World Psychiatry* 2015;14:370-1.
- Fernstrom JD. Can nutrient supplements modify brain function? *Am J Clin Nutr* 2000;71:1669S-73S.
- Kantor ED, Rehm CD, Du M et al. Trends in dietary supplement use among US adults from 1999-2012. *JAMA* 2016;316:1464-74.
- Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006;354:684-96.
- Jenkins DJ, Spence JD, Giovannucci EL et al. Supplemental vitamins and minerals for CVD prevention and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2018;71: 2570-84.
- Lonn E, Bosch J, Yusuf S et al. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:1338-47.
- Pitkin RM. Folate and neural tube defects. *Am J Clin Nutr* 2007;85:285S-8S.
- Lederle FA. Oral cobalamin for pernicious anemia: medicine’s best kept secret? *JAMA* 1991;265: 94-5.
- Ala A, Walker AP, Ashkan K et al. Wilson’s disease. *Lancet* 2007;369:397-408.
- Siscovick DS, Barringer TA, Fretts AM et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid (fish oil) supplementation and the prevention of clinical cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e867-84.
- Berk M, Jacka FN. Diet and depression – from confirmation to implementation. *JAMA* 2019;321:842-3.
- Berk M, Williams LJ, Jacka FN et al. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Med* 2013;11:200.
- Miller BJ, Buckley P, Seabolt W et al. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry* 2011;70:663-71.
- Berk M, Kapczynski F, Andreazza A et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci Biobehav Rev* 2011;35:804-17.
- Irwin MR, Piber D. Insomnia and inflammation: a two hit model of depression risk and prevention. *World Psychiatry* 2018;17:359-61.
- Köhler CA, Freitas TH, Stubbs B et al. Peripheral alterations in cytokine and chemokine levels after antidepressant drug treatment for major depressive disorder: systematic review and meta-analysis. *Mol Neurobiol* 2018;55:4195-4206.
- Schuch FB, Deslandes AC, Stubbs B et al. Neurobiological effects of exercise on major depressive disorder: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;61:1-11.
- Dodd S, Dean O, Copolov DL et al. N-acetylcysteine for antioxidant therapy: pharmacology and clinical utility. *Expert Opin Biol Ther* 2008;8:1955-62.
- Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J Am Coll Nutr* 2002;21:495-505.
- Swardfager W, Herrmann N, Mazereeuw G et al. Zinc in depression: a meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2013;74:872-8.
- Joe P, Petrilli M, Malaspina D et al. Zinc in schizophrenia: a meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry* 2018;53:19-24.
- Gilbody S, Lightfoot T, Sheldon T. Is low folate a risk factor for depression? A meta-analysis and exploration of heterogeneity. *J Epidemiol Commun Health* 2007;61:631-7.
- Belbasis L, Kohler CA, 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.
- Anglin RES, Samaan Z, Walter SD et al. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2013;202:100-7.
- Murri MB, Respino M, Masotti M et al. Vitamin D and psychosis: mini meta-analysis. *Schizophr Res* 2013;150:235-9.

40. Lally J, Ajnakina O, Singh N et al. Vitamin D and clinical symptoms in first episode psychosis (FEP): a prospective cohort study. *Schizophr Res* 2019;204:381-8.
41. Zheng P, Zeng B, Liu M et al. The gut microbiome from patients with schizophrenia modulates the glutamate-glutamine-GABA cycle and schizophrenia-relevant behaviors in mice. *Sci Adv* 2019;5:eaa8317.
42. Valles-Colomer M, Falony G, Darzi Y et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nat Microbiol* 2019;4:623-32.
43. Biesalski HK. Nutrition meets the microbiome: micronutrients and the microbiota. *Ann NY Acad Sci* 2016;1372:53-64.
44. Delzenne NM, Neyrinck AM, Bäckhed F et al. Targeting gut microbiota in obesity: effects of prebiotics and probiotics. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:639.
45. Dash S, Clarke G, Berk M et al. The gut microbiome and diet in psychiatry: focus on depression. *Curr Opin Psychiatry* 2015;28:1-6.
46. Kaplan BJ, Rucklidge JJ, Romijn A et al. The emerging field of nutritional mental health: inflammation, the microbiome, oxidative stress, and mitochondrial function. *Clin Psychol Sci* 2015;3:964-80.
47. Bot M, Brouwer IA, Roca M et al. Effect of multinutrient supplementation and food-related behavioral activation therapy on prevention of major depressive disorder among overweight or obese adults with subsyndromal depressive symptoms: the MooDFOOD randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:858-68.
48. Freedman R, Hunter SK, Hoffman MC. Prenatal primary prevention of mental illness by micronutrient supplements in pregnancy. *Am J Psychiatry* 2018;175:607-19.
49. 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.
50. Shea BJ, Reeves BC, Wells G et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017;358:j4008.
51. Hallahan B, Ryan T, Hibbeln JR et al. Efficacy of omega-3 highly unsaturated fatty acids in the treatment of depression. *Br J Psychiatry* 2016;209:192-201.
52. Bergman H, Walker DM, Nikolakopoulou A et al. Systematic review of interventions for treating or preventing antipsychotic-induced tardive dyskinesia. *Health Technol Assess* 2017;21:1-218.
53. Firth J, Stubbs B, Sarris J et al. The effects of vitamin and mineral supplementation on symptoms of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2017;47:1515-27.
54. Sakuma K, Matsunaga S, Nomura I et al. Folic acid/methylfolate for the treatment of psychopathology in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Psychopharmacology* 2018;235:2303-14.
55. Fusar-Poli P, Berger G. Eicosapentaenoic acid interventions in schizophrenia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:179-85.
56. Zheng W, Zhang QE, Cai DB et al. N-acetylcysteine for major mental disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Psychiatr Scand* 2018;137:391-400.
57. Singh SP, Singh V. Meta-analysis of the efficacy of adjunctive NMDA receptor modulators in chronic schizophrenia. *CNS Drugs* 2011;25:859-85.
58. Siskind DJ, Lee M, Ravindran A et al. Augmentation strategies for clozapine refractory schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry* 2018;52:751-67.
59. Grosso G, Pajak A, Marventano S et al. Role of omega-3 fatty acids in the treatment of depressive disorders: a comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One* 2014;9:e96905.
60. Davies C, Cipriani A, Ioannidis JPA et al. Lack of evidence to favor specific preventive interventions in psychosis: a network meta-analysis. *World Psychiatry* 2018;17:196-209.
61. Devoe DJ, Farris MS, Townes P et al. Attenuated psychotic symptom interventions in youth at risk of psychosis: a systematic review and metaanalysis. *Early Interv Psychiatry* 2019;13:3-17.
62. Devoe DJ, Peterson A, Addington J. Negative symptom interventions in youth at risk of psychosis: a systematic review and network meta-analysis. *Schizophr Bull* 2018;44:807-23.
63. Devoe DJ, Farris MS, Townes P et al. Interventions and social functioning in youth at risk of psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Early Interv Psychiatry* 2019;13:169-80.
64. Mocking RJ, Harmsen I, Assies J et al. Meta-analysis and meta-regression of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for major depressive disorder. *Transl Psychiatry* 2016;6:e756.
65. Scheffit C, Kilarski LL, Bschor T et al. Efficacy of adding nutritional supplements in unipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017;27:1090-109.
66. Bae JH, Kim G. Systematic review and meta-analysis of omega-3-fatty acids in elderly patients with depression. *Nutr Res* 2018;50:1-9.
67. Roberts E, Carter B, Young AH. Caveat emptor: folate in unipolar depressive illness, a systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol* 2018;32:377-84.
68. Mukai T, Kishi T, Matsuda Y et al. A meta-analysis of inositol for depression and anxiety disorders. *Hum Psychopharmacol* 2014;29:55-63.
69. Vellekkatt F, Menon V. Efficacy of vitamin D supplementation in major depression: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Postgrad Med* 2019;65:74-80.
70. Phelan D, Molero P, Martinez-Gonzalez MA et al. Magnesium and mood disorders: systematic review and meta-analysis. *BJPsych Open* 2018;4:167-79.
71. Ng QX, Peters C, Ho CYX et al. A meta-analysis of the use of probiotics to alleviate depressive symptoms. *J Affect Disord* 2018;228:13-9.
72. Fernandes BS, Dean OM, Dodd S et al. N-acetylcysteine in depressive symptoms and functionality: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2016;77:e457-e66.
73. Sarris J, Murphy J, Mischoulon D et al. Adjunctive nutraceuticals for depression: a systematic review and meta-analyses. *Am J Psychiatry* 2016;173:575-87.
74. Couto JP, Moreira R. Oral N-acetylcysteine in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a systematic review of the clinical evidence. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018;86:245-54.
75. Sarris J, Mischoulon D, Schweitzer I. Omega-3 for bipolar disorder: metaanalyses of use in mania and bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2012;73:81-6.
76. Rosenblat JD, Kakar R, Berk M et al. Anti-inflammatory agents in the treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disord* 2016;18:89-101.
77. Puri BK, Martins JG. Which polyunsaturated fatty acids are active in children with attention-deficit hyperactivity disorder receiving PUFA supplementation? A fatty acid validated meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2014;90:179-89.
78. Goode AP, Coeytaux RR, Maslow GR et al. Nonpharmacologic treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review. *Pediatrics* 2018;141:e20180094.
79. Hawkey E, Nigg JT. Omega-3 fatty acid and ADHD: blood level analysis and meta-analytic extension of supplementation trials. *Clin Psychol Rev* 2014;34:496-505.
80. Cooper RE, Tye C, Kuntsi J et al. The effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on emotional dysregulation, oppositional behaviour and conduct problems in ADHD: a systematic review and metaanalysis. *J Affect Disord* 2016;190:474-82.
81. Chang JPC, Su KP, Mondelli V et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in youths with attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis of clinical trials and biological studies. *Neuropsychopharmacology* 2018;43:534-45.
82. Cooper RE, Tye C, Kuntsi J et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation and cognition: a systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol* 2015;29:753-63.
83. Rapaport MH, Nierenberg AA, Schettler PJ et al. Inflammation as a predictive biomarker for response to omega-3 fatty acids in major depressive disorder: a proof-of-concept study. *Mol Psychiatry* 2016;21:71-9.
84. Jiang W, Whellan DJ, Adams KF et al. Long-chain omega-3 fatty acid supplements in depressed heart failure patients: results of the OCEAN trial. *JACC Heart Fail* 2018;6:833-43.
85. Pawelczyk T, Grancow-Grabka M, Kotlicka-Antczak M et al. A randomized controlled study of the efficacy of six-month supplementation with concentrated fish oil rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids in first episode schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2016;73:34-44.
86. Robinson DG, Gallego JA, John M et al. A potential role for adjunctive omega-3 polyunsaturated fatty acids for depression and anxiety symptoms in recent onset psychosis: results from a 16 week randomized placebo-controlled trial for participants concurrently treated with risperidone. *Schizophr Res* 2019;204:295-303.
87. Pawelczyk T, Piatkowska-Janko E, Bogorodzki P et al. Omega-3 fatty acid supplementation may prevent loss of gray matter thickness in the left parieto-occipital cortex in first episode schizophrenia: a secondary outcome analysis of the OFFER randomized controlled study. *Schizophr Res* 2018;195:168-75.
88. Firth J, Rosenbaum S, Ward PB et al. Adjunctive nutrients in first-episode psychosis: a systematic review of efficacy, tolerability and neurobiological mechanisms. *Early Interv Psychiatry* 2018;12:774-83.
89. Farah A. The role of L-methylfolate in depressive disorders. *CNS Spectr* 2009;14:2-7.

90. Fava M, Mischoulon D. Folate in depression: efficacy, safety, differences in formulations, and clinical issues. *J Clin Psychiatry* 2009;70:12-7.
91. Roffman JL, Petrucci LJ, Tanner AS et al. Biochemical, physiological and clinical effects of l-methylfolate in schizophrenia: a randomized controlled trial. *Mol Psychiatry* 2018;23:316-22.
92. Kakar MS, Jehangir S, Mustafa M et al. Therapeutic efficacy of combination therapy of l-methylfolate and escitalopram in depression. *Pak Armed Forces Med J* 2017;67:976-81.
93. Rainka M, Aladeen T, Westphal E et al. L-methylfolate calcium in adolescents and children: a retrospective analysis. Presented at the Annual Meeting of the American Academy of Neurology, Los Angeles, April 2018.
94. Breier A, Liffick E, Hummer TA et al. Effects of 12-month, double-blind N-acetyl cysteine on symptoms, cognition and brain morphology in early phase schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Res* 2018;199:395-402.
95. Yolland CO, Phillipou A, Castle DJ et al. Improvement of cognitive function in schizophrenia with N-acetylcysteine: a theoretical review. *Nutr Neurosci* (in press).
96. Dean O, Giorlando F, Berk M. N-acetylcysteine in psychiatry: current therapeutic evidence and potential mechanisms of action. *J Psychiatry Neurosci* 2011;36:78-86.
97. Moghaddam B, Javitt DJN. From revolution to evolution: the glutamate hypothesis of schizophrenia and its implication for treatment. *Neuropsychopharmacology* 2012;37:4-15.
98. Zhang HX, Hyrc K, Thio LL. The glycine transport inhibitor sarcosine is an NMDA receptor co-agonist that differs from glycine. *J Physiol* 2009;587:3207-20.
99. Slyepchenko A, Maes M, Jacka FN et al. Gut microbiota, bacterial translocation, and interactions with diet: pathophysiological links between major depressive disorder and non-communicable medical comorbidities. *Psychother Psychosom* 2017;86:31-46.
100. Zheng P, Zeng B, Zhou C et al. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Mol Psychiatry* 2016;21:786-96.
101. Cheung SG, Goldenthal AR, Uhlemann A-C et al. Systematic review of gut microbiota and major depression. *Front Psychiatry* 2019;10:34.
102. Kao A, Safarikova J, Marquardt T et al. Pro-cognitive effect of a prebiotic in psychosis: a double blind placebo controlled cross-over study. *Schizophr Res* 2019;208:460-1.
103. Liu NH, Daumit GL, Dua T et al. Excess of mortality in person with severe mental disorders: a multilevel intervention framework and priorities for clinical practice, policy and research agendas. *World Psychiatry* 2017;16:30-40.
104. Reedy J, Krebs-Smith SM, Miller PE et al. Higher diet quality is associated with decreased risk of all-cause, cardiovascular disease, and cancer mortality among older adults. *J Nutr* 2014;144:881-9.
105. Teasdale SB, Ward PB, Rosenbaum S et al. Solving a weighty problem: systematic review and meta-analysis of nutrition interventions in severe mental illness. *Br J Psychiatry* 2017;210:110-8.
106. Firth J, Marx W, Dash S et al. The effects of dietary improvement on symptoms of depression and anxiety: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychosom Med* 2019;8:265-80.
107. Rucklidge JJ, Kaplan BJ. Broad-spectrum micronutrient treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder: rationale and evidence to date. *CNS Drugs* 2014;28:775-85.
108. Sarris J, Byrne GJ, Stough C et al. Nutraceuticals for major depressive disorder – more is not merrier: an 8-week double-blind, randomised, controlled trial. *J Affect Disord* 2019;245:1007-15.
109. Berk M, Turner A, Malhi GS et al. A randomised controlled trial of a mitochondrial therapeutic target for bipolar depression: mitochondrial agents, N-acetylcysteine, and placebo. *BMC Med* 2019;17:18.
110. Shelton RC, Pencina MJ, Barrentine LW et al. Association of obesity and inflammatory marker levels on treatment outcome: results from a double-blind, randomized study of adjunctive L-methylfolate calcium in patients with MDD who are inadequate responders to SSRIs. *J Clin Psychiatry* 2015;76:1635-41.

DOI:10.1002/wps.20672

La eficacia de intervenciones mediante smartphone apoyadas con aplicaciones para problemas de salud mental: un metanálisis de estudios aleatorizados controlados

Jake Linardon¹, Pim Cuijpers², Per Carlbring³, Mariel Messer¹, Matthew Fuller-Tyszkiewicz^{1,4}

¹School of Psychology, Deakin University, Geelong, Victoria, Australia; ²Department of Clinical, Neuro and Developmental Psychology, Amsterdam Public Health Research Institute, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands; ³Department of Psychology, Stockholm University, Stockholm, Sweden; ⁴Center for Social and Early Emotional Development, Deakin University, Burwood, Victoria, Australia

Aunque se han logrado progresos impresionantes para desarrollar tratamientos psicológicos respaldados empíricamente, la realidad sigue siendo que una proporción importante de personas con problemas de salud mental no reciben estos tratamientos. Es crucial hallar formas de reducir esta brecha de tratamiento. Puesto que las intervenciones mediante smartphone apoyadas con aplicaciones se consideran una solución posible, es necesario el acceso a una guía actualizada en torno a la base de evidencia y utilidad clínica de estas intervenciones. Llevamos a cabo un metanálisis de 66 estudios aleatorizados controlados e intervenciones mediante smartphone apoyadas con aplicaciones para problemas de salud mental. Las intervenciones mediante smartphone tuvieron un desempeño significativamente mejor que condiciones de control para mejorar síntomas de depresión ($g=0,28$, $n=54$) y ansiedad generalizada ($g=0,30$, $n=39$), niveles de estrés ($g=0,35$, $n=27$), calidad de vida ($g=0,35$, $n=43$), malestar psiquiátrico en general ($g=0,40$, $n=12$), síntomas de ansiedad social ($g=0,58$, $n=6$) y afecto positivo ($g=0,44$, $n=6$), siendo robustos casi todos los efectos aun después del ajuste respecto a diversos factores de sesgo posibles (tipo de condición de control, evaluación de riesgo de sesgo). Las intervenciones mediante smartphone no confirieron beneficio significativo con respecto a condiciones de control para síntomas de pánico ($g=-0,05$, $n=3$), síntomas de estrés postraumático ($g=0,18$, $n=4$) y afecto negativo ($g=-0,08$, $n=5$). Estudios que administraron una aplicación basada en terapia cognitiva conductual (CBT) y ofrecieron guía profesional y recordatorios para la participación produjeron efectos más importantes sobre múltiples desenlaces. Las intervenciones mediante smartphone no fueron significativamente diferentes de intervenciones activas (tratamiento en persona, computarizado), si bien el número de estudios fue bajo ($n \leq 13$). De este modo, se confirmó la eficacia de intervenciones mediante smartphone apoyadas con aplicaciones para problemas de salud mental comunes. Aunque las aplicaciones para salud mental no pretenden reemplazar servicios clínicos profesionales, los presentes hallazgos resaltan el potencial de que las aplicaciones sirvan de intervención rentable, fácilmente accesible y de baja intensidad para quienes no pueden recibir tratamiento psicológico estándar.

Palabras clave: Intervenciones mediante smartphone apoyadas con aplicaciones, problemas de salud mental, depresión, ansiedad, malestar psiquiátrico general, afecto positivo, tratamientos psicológicos

(Linardon J, Cuijpers P, Carlbring P et al. The efficacy of app-supported smartphone interventions for mental health problems: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World Psychiatry* 2019;18:325–336)

Se espera que el tratamiento de problemas de salud mental se modifique considerablemente en las siguientes décadas como resultado de la disponibilidad generalizada de Internet y aplicaciones para dispositivos móviles, y su empleo para administrar intervenciones psicológicas^{1,2}. Se prevé que este cambio resuelva muchos obstáculos que se interponen en la búsqueda o recepción de tratamiento por las personas bajo el modelo actual de atención a la salud (por ejemplo, número insuficiente de profesionales capacitados, limitaciones geográficas, falta de anonimato), incrementando de esta manera considerablemente la disponibilidad de tratamientos psicológicos^{3,4}.

Las intervenciones mediante smartphone, en particular, ofrecen muchas ventajas en relación con otras intervenciones digitales (por ejemplo, basadas en computadora), tales como su capacidad para permitir a los usuarios realizar ejercicios y vigilar síntomas in situ en tiempo real e inmediatamente antes y después de acontecimientos cruciales, así como su capacidad para tener acceso a ellas en privado y en horario y ubicación de su elección⁵. Sin embargo, algunos han notado posibles riesgos de las intervenciones mediante smartphone apoyadas con aplicaciones y uno decisivo es la facilidad con la cual los usuarios pueden tener acceso a intervenciones potencialmente ineficaces o dañinas⁶. En consecuencia, los médicos y la población general necesitan guía actualizada sobre la base de evidencia y la utilidad clínica de intervenciones mediante smartphone apoyadas con aplicaciones.

La eficacia de intervenciones mediante smartphone para problemas de salud mental comunes y costosos, como síntomas depresivos y ansiedad, fue documentada en forma preliminar en dos metanálisis recientes. Firth et al.^{7,8} identificaron un pequeño número de estudios aleatorizados controlados (RCT) que analizaron la eficacia de intervenciones mediante smartphone apoyadas con aplicaciones sobre síntomas de ansiedad ($n=9$) y depresión ($n=18$) en muestras clínicas y no clínicas. Se observó que las intervenciones mediante smartphone eran significativamente más eficaces para reducir síntomas de ansiedad y depresión que grupos en lista de espera ($g=0,45$ y $g=0,56$) y control activo (principalmente basados en atención/placebo) ($g=0,19$ y $g=0,21$). Los autores no hallaron evidencia de que diversas características de intervención (por ejemplo, retroalimentación en la aplicación, características de vigilancia afectiva, orientación teórica) se asociaran en grado significativo con magnitudes de efecto, aunque se observaron efectos más importantes cuando no se proporcionó retroalimentación en persona⁷. Hallazgos preliminares de estos metanálisis indican que las intervenciones mediante smartphone apoyadas con aplicaciones tienen el potencial de tratar y prevenir determinados problemas de salud mental comunes y debilitantes.

Desde la publicación de estos dos metanálisis, que incluyeron datos de RCT publicados hasta mayo de 2017, se han realizado casi 50 RCT que evalúan la eficacia de aplicaciones para smartphone en diversos desenlaces de salud mental. Puesto que la mayor parte de los RCT de aplicaciones para smartphone se han publicado en

los últimos dos años, y las intervenciones administradas a través de dispositivos de smartphone están atrayendo enorme atención de público, científicos y medios de comunicación⁹, esperamos que se lleve a cabo y se publique en un futuro cercano un número importante de RCT adicionales.

Por consiguiente, es oportuno, pertinente y necesario llevar a cabo un metanálisis actualizado en que se analice la eficacia de intervenciones mediante smartphone apoyadas con aplicaciones no solo sobre síntomas de ansiedad y depresión, sino también sobre otros desenlaces de salud mental prevalentes, costosos e importantes que no se han analizado en metanálisis previos, tales como niveles de estrés, síntomas de ansiedad específicos (por ejemplo, ansiedad social, estrés postraumático) y bienestar/calidad de vida.

Los objetivos del presente metanálisis de RCT fueron evaluar la eficacia de intervenciones mediante smartphone apoyadas con aplicaciones para una gama de desenlaces de salud mental, y examinar si diversas características relacionadas con la intervención (orientación teórica, sea que se ofreciera guía profesional o que se enviaran recordatorios para participar) y la muestra (grado del problema de salud mental) moderaban las magnitudes de efecto observadas.

MÉTODOS

Estrategia de búsqueda y selección de estudio

Realizamos una búsqueda en cuatro bases de datos digitales principales (Medline, PsycINFO, base de datos de Cochrane y Web of Science) en diciembre de 2018, utilizando los términos de búsqueda (“smartphone*” O “teléfono móvil” O “teléfono celular”

O “aplicación móvil*” O “iphone” O “androide” O “mhealth” O “m-health” O “teléfono celular” O “dispositivo móvil*” O “basado en dispositivo móvil” O “salud móvil” O “basado en tableta”) Y (“aleatorio*” O “estudio*” O “asignación*”) Y (“ansiedad” O “agorafobia” O “fobia*” OR “pánico” O “estrés postraumático” O “salud mental” O “enfermedad mental*” O “depresión*” O “trastorno afectivo*” O “bipolar” O “trastorno afectivo*” O “psicosis” O “psicótico” O “esquizofre*” O “bien-estar” O “bienestar” O “calidad de vida” O “autodaño” o “auto-lesión” O “estrés*” O “malestar*” O “estado de ánimo” O “imagen corporal” O “trastorno alimentario*”). También se hizo una búsqueda manual de listas de referencia de estudios y análisis previos incluidos para identificar algún estudio elegible adicional.

Se registró un protocolo para este análisis a través de PROSPERO (CRD42019122136). Hubo tres desviaciones pequeñas respecto al protocolo original. En primer lugar, tomamos una decisión post hoc para incluir más que excluir estudios que incorporaban una intervención mediante smartphone apoyada con aplicación en un programa de tratamiento más amplio (por ejemplo, diseños aditivos o complementarios). En segundo lugar, no llevamos a cabo metanálisis de comparaciones directas de aplicaciones basadas en CBT frente a no basadas en CBT, ya que hubo un número insuficiente de estudios relevantes. En tercer lugar, incluimos un factor moderador adicional, es decir, si la intervención mediante smartphone tenía como objetivo directo el síntoma de interés específico.

Los estudios incluidos fueron RCT en inglés que analizaban los efectos de una intervención mediante smartphone apoyada con aplicación, en comparación con una condición de control o bien una intervención activa, y proporcionaban los datos de variables necesarios para calcular una magnitud de efecto.

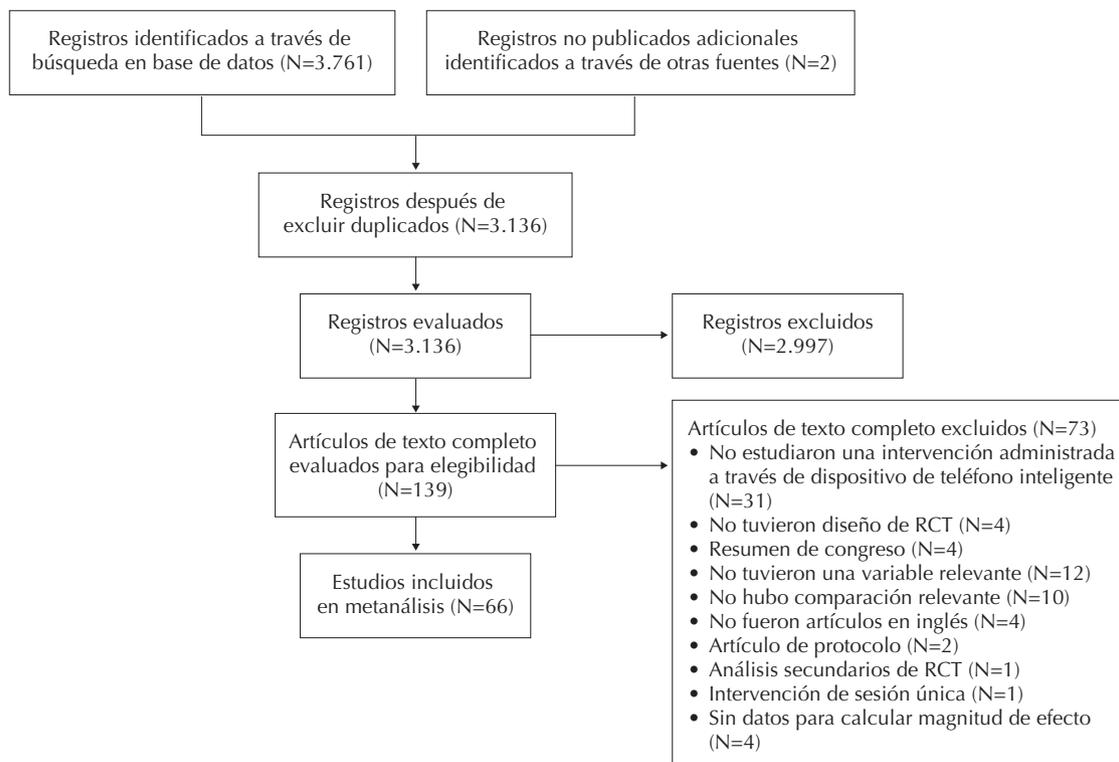


Figura 1 Erganograma PRISMA de búsqueda en la literatura. RCT, estudio aleatorizado controlado.

Tabla 1 Metanálisis de eficacia de aplicaciones de salud mental para smartphone sobre síntomas depresivos y de ansiedad generalizada

	Síntomas depresivos				Síntomas de ansiedad generalizada			
	N	g (IC 95%)	I ² (IC 95%)	Q	N	g (IC 95%)	I ² (IC 95%)	Q
Smartphone frente a controles								
Efecto total	54	0.28 (0.21-0.36)***	54% (38-66)		39	0.30 (0.20-0.40)***	63% (48-73)	
Ajustado para sesgo de publicación	37	0.41 (0.32-0.49)			31	0.39 (0.28-0.49)		
Análisis de sensibilidad								
Una magnitud de efecto por estudio (más pequeña)	41	0.28 (0.18-0.37)***	58% (40-70)		28	0.31 (0.18-0.43)***	69% (54-78)	
Una magnitud de efecto por estudio (más grande)	41	0.37 (0.29-0.44)***	41% (15-59)		28	0.38 (0.27-0.49)***	64% (46-75)	
Bajo riesgo de sesgo únicamente (se cumplieron todos los criterios)	13	0.43 (0.31-0.55)***	41% (0-68)		7	0.56 (0.39-0.74)***	56% (5-80)	
Tipo de condición de control								
Lista de espera	34	0.32 (0.22-0.42)***	52% (28-67)		28	0.32 (0.19-0.44)***	63% (45-75)	
Recursos de información	8	0.39 (0.21-0.58)***	60% (17-80)		3	0.51 (0.14-0.88)**	72% (17-90)	
Atencionales/control con placebo	11	0.12 (0.01-0.23)*	6% (0-31)		8	0.18 (0.07-0.29)**	7% (0-20)	
Análisis de subgrupo								
<i>Muestra elegida como objetivo</i>				0.151				0.358
Síntomas elevados como criterios de entrada	13	0.38 (0.23-0.52)***	61% (30-78)		10	0.36 (0.25-0.47)***	0% (0-58)	
Síntomas elevados no criterios de entrada	41	0.24 (0.16-0.33)***	50% (28-64)		29	0.28 (0.15-0.41)***	70% (57-79)	
<i>Objetivo de intervención mediante smartphone</i>				0.728				0.319
Directamente dirigido a abordar este desenlace	16	0.26 (0.11-0.41)***	71% (52-82)		12	0.24 (0.09-0.38)**	44% (0-69)	
No directamente dirigido a abordar este desenlace	38	0.29 (0.21-0.38)***	43% (16-61)		27	0.33 (0.21-0.46)***	68% (53-78)	
<i>Aplicación basada en CBT</i>				0.125				0.011
Sí	26	0.34 (0.23-0.46)***	64% (46-76)		16	0.42 (0.26-0.57)***	76% (57-100)	
No	27	0.23 (0.14-0.32)***	22% (0-50)		23	0.19 (0.11-0.27)***	0% (0-43)	
<i>Contiene componentes de atención plena</i>				0.359				0.952
Sí	28	0.33 (0.24-0.41)***	24% (0-50)		24	0.30 (0.20-0.41)***	43% (8-64)	
No	25	0.25 (0.12-0.39)***	68% (51-78)		15	0.29 (0.10-0.49)**	77% (63-86)	
<i>Aplicación basada en ACT</i>				0.903				0.967
Sí	9	0.30 (0.08-0.53)**	33% (0-66)		8	0.30 (0.11-0.49)**	1% (0-10)	
No	44	0.28 (0.20-0.37)***	57% (39-68)		31	0.30 (0.19-0.41)***	69% (55-78)	
<i>Se proporcionaron recordatorios para participar</i>				0.065				0.004
Sí	34	0.32 (0.22-0.42)***	61% (43-72)		23	0.39 (0.27-0.52)***	63% (42-76)	
No	20	0.18 (0.08-0.29)**	16% (0-45)		16	0.15 (0.04-0.26)*	18% (0-50)	
<i>Se proporcionó guía profesional</i>				0.002				0.001
Sí	15	0.48 (0.34-0.62)***	46% (4-69)		12	0.53 (0.36-0.70)***	60% (26-78)	
No	37	0.23 (0.15-0.31)***	32% (0-54)		27	0.21 (0.12-0.30)*	36% (0-59)	
<i>Duración de post-evaluación</i>				<0.001				<0.001
2-6 semanas	33	0.17 (0.08-0.26)***	30% (0-53)		24	0.11 (0.02-0.21)*	12% (0-41)	
7-11 semanas	18	0.46 (0.36-0.55)***	45% (3-66)		15	0.52 (0.41-0.63)***	44% (0-68)	
12+ semanas	3	0.09 (-0.23 to 0.42)	49% (0-80)		0			
Aplicación frente a comparación activa								
Efecto general	12	0.13 (-0.07 to 0.34)	60% (27-78)		4	0.09 (-0.21 to 0.39)	32% (0-68)	
Estudios con bajo riesgo de sesgo únicamente	4	-0.00 (-0.36 to 0.35)	77% (41-90)		0			

Tabla 1 Metanálisis de eficacia de aplicaciones de salud mental para smartphone sobre síntomas depresivos y de ansiedad generalizada (*continuación*)

	Síntomas depresivos				Síntomas de ansiedad generalizada			
	N	g (IC 95%)	I ² (IC 95%)	Q	N	g (IC 95%)	I ² (IC 95%)	Q
Smartphone como una intervención complementaria	4	0.26 (-0.09 to 0.61)	71% (26-89)		1	0.05 (-0.27 to 0.38)	0%	

N, número de comparaciones; CBT, terapia cognitiva conductual; ACT, terapia de aceptación y compromiso

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001. Las cifras en negrita indican diferencias significativas.

RCT publicados y no publicados fueron elegibles para inclusión. La intervención mediante smartphone fue concebida para mejorar la salud mental o el bienestar general, no se aplicaron restricciones a las muestras. También se incluyeron estudios de intervenciones administradas únicamente en parte a través de dispositivos de smartphone, como diseños complementarios (aplicación de smartphone + tratamiento estándar frente a solo tratamiento estándar) o programas de intervención combinados (cuando los participantes podían tener acceso a intervención basada en la aplicación a través de smartphone o computadoras).

Las condiciones de control se clasificaron como lista de espera, solo evaluación, tratamiento habitual, recursos de información y educativos (por ejemplo, enlaces a sitios web, consejos de salud), o controles de atención/placebo (por ejemplo, aplicaciones de juegos, condiciones de escuchar música). Las intervenciones activas se clasificaron como tratamiento estándar en persona, intervenciones basadas en la red o intervenciones computarizadas, farmacoterapia o condiciones de autovigilancia.

Se excluyeron estudios si: a) la intervención mediante smartphone no abordaba salud o bienestar mental (por ejemplo, se excluyeron intervenciones enfocadas en reducción de peso, actividad física, control de diabetes, suspensión de tabaquismo o consumo de alcohol); b) se administró una intervención computarizada, un tratamiento de exposición a realidad virtual o una intervención con solo mensajes de texto; y c) no hubo condición comparativa relevante (por ejemplo, se excluyó un estudio de dos grupos en que se compararon dos aplicaciones) o no se reportó ningún criterio de valoración. Si un estudio no incluyó datos para el cálculo de la magnitud de efecto, se estableció contacto con los autores y se excluyó el estudio si no proporcionaron los datos.

JL evaluó todos los registros, y se obtuvieron textos completos para RCT potencialmente elegibles. Dos evaluadores independientes (JL y MM) analizaron los textos completos y seleccionaron RCT elegibles.

Evaluación de calidad y extracción de datos

La calidad de los estudios fue evaluada utilizando cuatro criterios de la herramienta Riesgo de Sesgo de Cochrane¹⁰: generación adecuada de secuencia de asignación, ocultamiento de asignación a las condiciones; enmascaramiento de evaluadores respecto a resultados o uso de cuestionarios autoadministrados; y lidiar con datos de resultados incompletos (evaluados como bajo riesgo cuando los datos de resultados utilizados para calcular la magnitud de efecto se basaron en análisis por intención de tratar). JL llevó a cabo las evaluaciones de calidad y MM codificó un 40% aleatorizado de estudios, observándose acuerdo satisfactorio entre evaluadores

(kappa=0,77, 0,69, 1,00 y 0,91, respectivamente). Los desacuerdos se resolvieron mediante análisis en profundidad.

También codificamos las características de participantes (muestra elegida como objetivo, media de edad); las características de la intervención mediante smartphone (nombre, orientación teórica, si la aplicación contenía componentes de atención plena); la condición de comparación; los criterios de valoración; y otras características del estudio (tamaño de muestra, independientemente de que se ofrecieran apoyo guiado o recordatorios para participar, duración de la evaluación posterior).

Metanálisis

Para cada comparación entre una intervención de smartphone y una condición de control o intervención activa, se calculó la magnitud del efecto dividiendo la diferencia de las dos medias de grupo entre la desviación estándar combinada en la posprueba. La diferencia de medias estandarizada (d) se convirtió luego en g de Hedges para corregir con respecto a sesgo de muestra pequeña¹¹. Si no se informaron medias y desviaciones estándar, se calcularon magnitudes de efecto utilizando ecuaciones de conversión de las pruebas de significancia (por ejemplo, estadísticas de t).

Para calcular una magnitud de efecto combinada, se ponderó la magnitud de efecto de cada estudio por su varianza inversa. Una g positiva indica que la condición de smartphone tuvo mejores resultados que la condición de comparación. Puede presuponerse que magnitudes de efecto de 0,8 son considerables, mientras que magnitudes de efecto de 0,5 son moderadas, y magnitudes de efecto de 0,2 son pequeñas¹². Si se contaba con datos de análisis por intención de tratar y de participantes que finalizaron el estudio, se extrajeron y se analizaron los primeros.

Seleccionamos y analizamos los siguientes desenlaces en la salud mental, pues un número suficiente de estudios (≥3) informaron estos resultados y permitieron un metanálisis: síntomas depresivos; síntomas de ansiedad generalizada; síntomas de ansiedad específicos (síntomas de ansiedad social, síntomas de pánico, síntomas de estrés postraumático); niveles de estrés; calidad de vida/bienestar; malestar psicológico general; y afecto positivo y negativo. Si se utilizaron múltiples medidas de una determinada variable, se calculó la media de las magnitudes de efecto de cada medida dentro del estudio, antes que se combinaran las magnitudes de efecto.

Se utilizó Comprehensive Meta-Analysis Versión 3.0 para los análisis¹³. Puesto que esperábamos considerable heterogeneidad entre los estudios, se emplearon modelos de efectos aleatorios. Se analizó la heterogeneidad mediante el cálculo de la estadística de I², que cuantifica heterogeneidad revelada por la estadística de Q e informa cuánta varianza general (0-100%) se atribuye a varianza

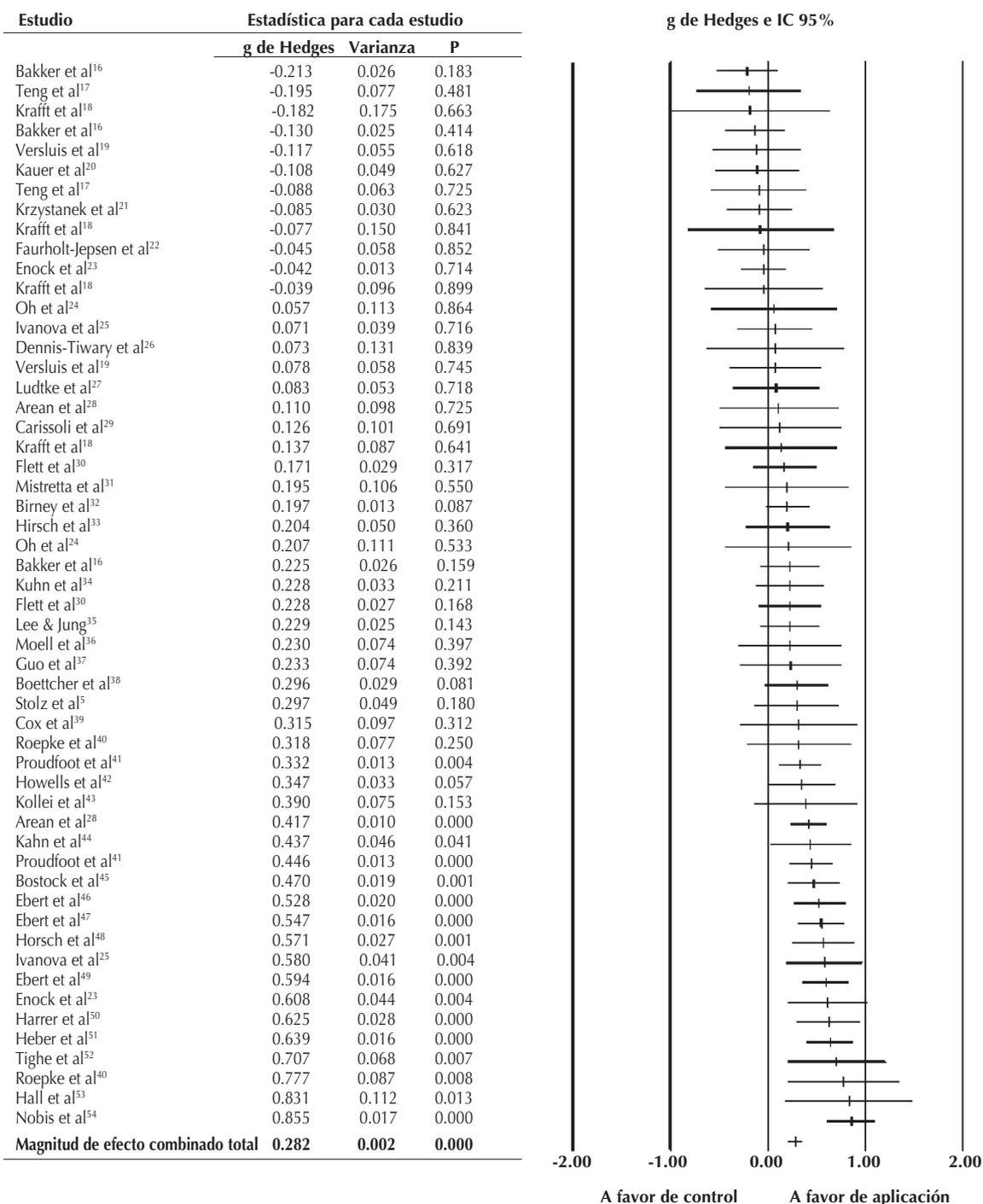


Figura 2 Efecto de aplicaciones para smartphone frente a condiciones de control sobre síntomas depresivos.

entre estudios¹⁴. También se calcularon los intervalos de confianza del 95% (IC 95%) para estadístico I^2 .

Se llevaron a cabo análisis de subgrupos para explorar fuentes de heterogeneidad bajo un modelo de efectos mixtos, que combina estudios dentro un subgrupo utilizando un modelo de efectos aleatorios, pero evalúa diferencias significativas entre los subgrupos utilizando modelos de efectos fijos.

Se examinó el sesgo de publicación a través del procedimiento de ajuste y relleno¹⁵, así como prueba de correlación de rango de Begg y Mazumdar.

RESULTADOS

Características de estudios incluidos

En la Figura 1 se presenta un organigrama de la búsqueda de la literatura. De un total de 3136 estudios evaluados, se incluyeron 66 RCT con 77 condiciones de intervención mediante smartphone. Se evaluó una variedad de aplicaciones para smartphone, la mayor parte de las cuales se basaron en principios cognitivos o conductuales (n=35) o principios basados en aceptación o atención plena (n=38).

Estudio	Estadística para cada estudio		
	g de Hedges	Varianza	P
Dennis-Tiwary et al ²⁶	-0.305	0.132	0.401
Bakker et al ¹⁶	-0.234	0.026	0.144
Teng et al ¹⁷	-0.203	0.077	0.465
Krafft et al ¹⁸	-0.187	0.096	0.548
Bakker et al ¹⁶	-0.140	0.025	0.380
Mistretta et al ³¹	-0.087	0.106	0.789
Krafft et al ¹⁸	-0.020	0.096	0.950
Krafft et al ¹⁸	0.000	0.175	1.000
Flett et al ³⁰	0.018	0.029	0.914
Pham et al ⁵⁵	0.028	0.062	0.912
Versluis et al ¹⁹	0.047	0.055	0.843
Flett et al ³⁰	0.081	0.027	0.625
Carissoli et al ²⁹	0.126	0.101	0.691
Villani et al ⁵⁶	0.152	0.006	0.050
Cox et al ³⁹	0.177	0.096	0.569
Bakker et al ¹⁶	0.179	0.025	0.263
Oh et al ²⁴	0.182	0.113	0.588
Ebert et al ⁴⁶	0.219	0.020	0.117
Moell et al ³⁶	0.239	0.074	0.380
Ivanova et al ²⁵	0.273	0.039	0.167
Versluis et al ¹⁹	0.277	0.058	0.250
Roepke et al ⁴⁰	0.291	0.076	0.292
Lee & Jung ³⁵	0.294	0.025	0.061
Oh et al ²⁴	0.364	0.112	0.276
Proudfoot et al ⁴¹	0.365	0.013	0.001
Bostock et al ⁴⁵	0.377	0.019	0.006
Proudfoot et al ⁴¹	0.435	0.013	0.000
Boettcher et al ³⁸	0.459	0.029	0.007
Teng et al ¹⁷	0.478	0.065	0.060
Ebert et al ⁴⁷	0.505	0.016	0.000
Ivanova et al ²⁵	0.512	0.040	0.011
Roepke et al ⁴⁰	0.575	0.084	0.047
Horsch et al ⁴⁸	0.647	0.028	0.000
Heber et al ⁵¹	0.677	0.016	0.000
Krafft et al ¹⁸	0.706	0.159	0.077
Harrer et al ⁵⁰	0.757	0.028	0.000
Ebert et al ⁴⁹	0.792	0.016	0.000
Nobis et al ⁵⁴	0.819	0.017	0.000
Hall et al ⁵³	0.843	0.112	0.012
Magnitud de efecto combinado total	0.304	0.003	0.000

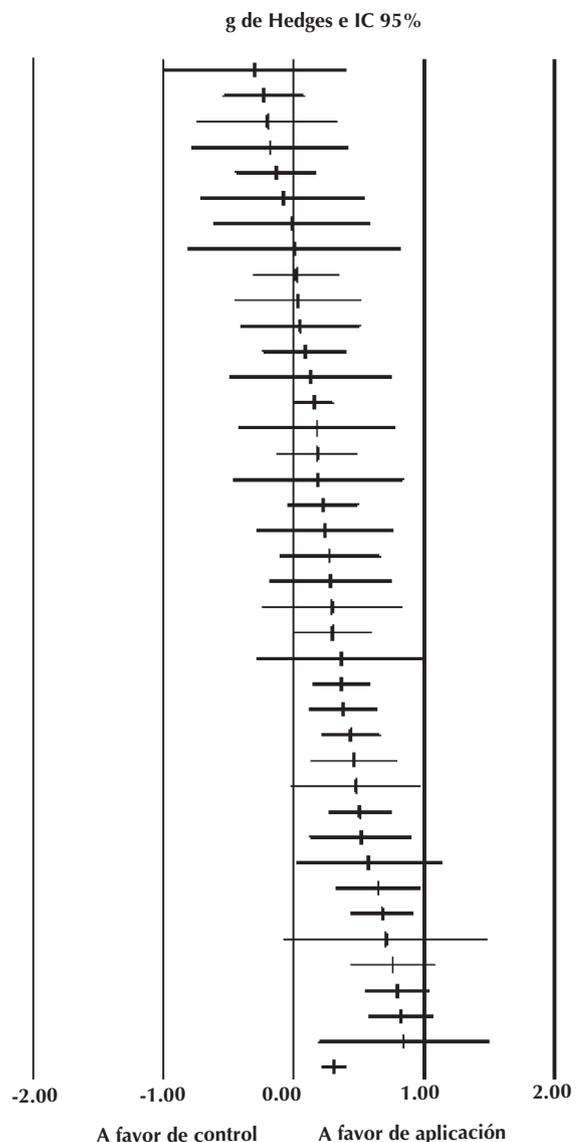


Figura 3 Efecto de aplicaciones de smartphone frente a condiciones de control sobre síntomas de ansiedad generalizada

En numerosos estudios se utilizó alguna indicación de problemas de salud mental como un criterio de inclusión para la entrada en el estudio (n=38), lo cual muy a menudo incluyó a los que presentaban niveles elevados (sea a nivel diagnóstico o subumbral) de depresión (n=14), ansiedad (n=9) o estrés (n=8). En varios estudios (n=28) no se utilizó ninguna indicación de problemas de salud mental como un criterio de inclusión (por ejemplo, muestra de la población general, muestra de estudiantes), sino más bien se orientaron al bienestar general en estas muestras.

La calidad de los RCT fue variable. En 50 estudios (75,7%) se informó una generación de secuencia adecuada; en 24 (36,4%) se utilizó ocultamiento adecuado de la asignación; en cuatro (6,1%) se informó enmascaramiento de evaluadores de resultados y en 62 (93,9%) se utilizaron cuestionarios autoadministrados (de manera que no fue necesaria la interacción directa con un evaluador); y en 37 estudios (56,1%) se comunicaron datos necesarios para calcular una magnitud de efecto con base en el principio de

intención de tratar. Diecisiete estudios (25,7%) cumplieron los cuatro criterios, 16 (24,2%) cumplieron tres criterios; 27 (40,9%) cumplieron dos criterios y seis estudios (9,1%) cumplieron uno de los criterios.

Eficacia de intervenciones mediante smartphone en síntomas depresivos

Intervención mediante smartphone frente a controles

Se evaluaron los síntomas depresivos como una variable en 47 estudios (71,2%) y en 11 estudios (16 comparaciones) se implementó una aplicación que estuvo diseñada específicamente para abordar los síntomas depresivos.

La magnitud de efecto combinada para las 54 comparaciones entre intervenciones mediante smartphone y condiciones de control sobre síntomas depresivos fue $g=0,28$ (IC 95%: 0,21-0,36), con

Tabla 2 Eficacia de aplicaciones para smartphone en salud mental sobre niveles de estrés y desenlaces en calidad de vida

	Niveles de estrés				Calidad de vida			
	N	g (IC 95%)	I ² (IC 95%)	Q	N	g (IC 95%)	I ² (IC 95%)	Q
Condiciones de smartphone frente a control								
Efecto global	27	0.35 (0.21-0.48)***	69% (55-79)		43	0.35 (0.29-0.42)***	24% (0-47)	
Ajustado para sesgo de publicación	22	0.44 (0.30-0.57)	–		37	0.39 (0.32-0.46)		
Análisis de sensibilidad								
Una magnitud de efecto por estudio (más pequeña)	22	0.38 (0.22-0.54)***	72% (58-82)		34	0.36 (0.29-0.44)***	29% (0-53)	
Una magnitud de efecto por estudio (más grande)	22	0.42 (0.28-0.57)***	65% (46-77)		34	0.41 (0.35-0.47)***	0% (0-36)	
Bajo riesgo de sesgo únicamente	4	0.78 (0.63-0.04)***	0% (0-22)		10	0.46 (0.31-0.61)***	50% (1-74)	
Tipo de control								
Lista de espera	10	0.47 (0.33-0.62)***	60% (36-75)		37	0.35 (0.28-0.43)***	29% (0-52)	
Recursos de información	1	0.06 (–0.32 to 0.44)	0		4	0.41 (0.21-0.61)***	0% (0-84)	
Atencionales/control con placebo	6	0.09 (–0.05 to 0.24)	0% (0-74)		2	0.23 (0.03-0.42)*	0%	
Análisis de subgrupo								
<i>Muestra elegida como objetivo</i>				0.010				0.084
Muestra clínica					6	0.24 (0.07-0.41)**	0% (0-57)	
Sintomática/muestra con riesgo	7	0.59 (0.35-0.83)***	80% (61-90)		12	0.44 (0.33-0.56)***	45% (0-70)	
Muestra no clínica/no sintomática	20	0.24 (0.09-0.37)**	45% (9-67)		25	0.31 (0.23-0.39)***	4% (0-46)	
<i>Aplicación basada en CBT</i>				0.003				0.823
Sí	8	0.61 (0.39-0.83)***	77% (56-88)		19	0.37 (0.26-0.48)***	45% (8-67)	
No	19	0.21 (0.07-0.35)**	45% (7-67)		23	0.35 (0.27-0.44)***	0% (0-39)	
<i>Contiene componentes de atención plena</i>				0.371				0.968
Sí	23	0.31 (0.19-0.44)***	58% (33-73)		29	0.36 (0.29-0.43)***	7% (0-33)	
No	4	0.52 (0.09-0.95)*	80% (52-92)		13	0.36 (0.22-0.49)***	48% (4-71)	
<i>Aplicación basada en ACT</i>				0.252				0.305
Sí	5	0.16 (–0.17 to 0.49)	30% (0-66)		13	0.29 (0.13-0.44)***	15% (0-62)	
No	22	0.38 (0.23-0.52)***	72% (58-82)		29	0.38 (0.31-0.45)***	25% (0-51)	
<i>Se proporcionaron recordatorios para participar</i>				0.066				0.025
Sí	20	0.41 (0.25-0.57)***	73% (57-82)		29	0.39 (0.32-0.47)***	28% (0-53)	
No	7	0.19 (0.03-0.35)*	1% (0-71)		14	0.24 (0.14-0.35)***	0% (0-41)	
<i>Se proporcionó guía profesional</i>				0.010				0.001
Sí	10	0.57 (0.35-0.79)***	63% (29-80)		13	0.52 (0.39-0.64)***	24% (0-57)	
No	17	0.24 (0.12-0.36)***	42% (0-66)		30	0.29 (0.22-0.35)***	0% (0-21)	
<i>Duración de post-evaluación</i>				<0.001				0.971
2-6 semanas	19	0.18 (0.06-0.28)**	13% (0-44)		31	0.35 (0.26-0.44)***	30% (0-54)	
7-11 semanas	6	0.63 (0.38-0.88)***	83% (65-91)		11	0.36 (0.26-0.46)***	17% (0-51)	
12+ semanas	2	0.59 (0.35-0.83)***	20% (0-33)		1	0.31 (–0.13 to 0.74)	0%	
Comparaciones de aplicaciones frente a activa								
Efecto global	2	0.21 (–0.46 to 0.88)	72% (27-88)		6	0.02 (–0.14 to 0.17)	0% (0-57)	
Estudios con bajo riesgo de sesgo únicamente					3	–0.08 (–0.27 to 0.12)	0% (0-66)	

N, número de comparaciones; CBT, terapia cognitiva conductual; ACT, terapia de aceptación y compromiso
*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001. Las cifras en negrita indican diferencias significativas.

Tabla 3 Metanálisis en que se compara el efecto de aplicaciones de salud mental para smartphone frente a condiciones de control sobre otros desenlaces

Criterio de valoración	Análisis	N	g (IC 95%)	I ² (IC 95%)
Malestar general	Efecto global	12	0.40 (0.24-0.56)***	60% (24-77)
	Estudios con bajo riesgo de sesgo únicamente	3	0.47 (0.08-0.87)*	70% (15-89)
Síntomas de ansiedad social	Efecto global	6	0.58 (0.25-0.90)***	78% (53-89)
	Estudios con bajo riesgo de sesgo únicamente	3	0.76 (0.51-1.03)***	0% (0-77)
Síntomas de pánico	Efecto global	3	-0.05 (-0.41 to 0.31)	0% (0-92)
	Estudios con bajo riesgo de sesgo únicamente	2	0.12 (-0.41 to 0.65)	0%
	Efecto global	4	0.18 (-0.04 to 0.41)	0% (0-86)
	Estudios con bajo riesgo de sesgo únicamente	0	-	-
Efecto positivo	Efecto global	6	0.44 (0.15-0.73)**	67% (24-85)
	Estudios con bajo riesgo de sesgo únicamente	1	-0.05 (-0.46 to 0.35)	0%
Efecto negativo	Efecto global	5	-0.08 (-0.48 to 0.32)	6% (45-89)
	Estudios con bajo riesgo de sesgo únicamente	1	0.26 (-0.14 to 0.67)	0%

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

heterogeneidad moderada (véase Tabla 1 y Figura 2). La magnitud de efecto combinada fue un poco más grande cuando se hizo el ajuste con respecto a sesgo de publicación potencial ($g=0,41$, prueba de Begg y Mazumdar: $p=0,087$) y al analizar únicamente estudios con bajo riesgo de sesgo ($g=0,43$).

La magnitud de efecto combinada fue pequeña pero todavía estadísticamente significativa cuando se utilizaron condiciones de atención/control con placebo ($g=0,12$), y más grandes cuando se utilizaron como condiciones de control lista de espera ($g=0,32$) o recursos informacionales ($g=0,39$).

En los análisis previos, incluimos algunos estudios en los cuales se comparó más de una condición de intervención con la misma condición de control (o viceversa). Estas comparaciones no fueron independientes entre sí, lo cual pudo haber reducido artificialmente la estimación de la heterogeneidad y afectado la magnitud de efecto combinada. Para resolver esto, efectuamos análisis de sensibilidad en los cuales la comparación con la magnitud de efecto más pequeña solo se incluyó en el análisis, y luego lo repetimos una vez más para la comparación con la magnitud de efecto más grande. Estos análisis de sensibilidad garantizaron que solo se incluyera en el metanálisis una comparación por estudio. Estos análisis de sensibilidad generaron una magnitud de efecto combinada muy similar al efecto global (Tabla 1).

Análisis de subgrupo

Se llevaron a cabo análisis de subgrupo para evaluar si diversas características de participante o estudio se asociaban significativamente a la magnitud de efecto combinada (Tabla 1).

Estudios que ofrecieron guía profesional (por ejemplo, mensajes de texto de apoyo con regularidad, llamadas telefónicas o retroalimentación personalizada de terapeutas o personal de investigación) produjeron magnitudes de efecto más grandes que los estudios que no ofrecieron guía. Estudios con una duración de seguimiento de entre 7 y 11 semanas produjeron magnitudes de efecto más grandes que estudios con una duración de seguimiento de 2-6 o ≥ 12 semanas. Ninguna otra característica de estudio se relacionó en grado significativo con magnitudes de efecto.

Intervenciones mediante smartphone frente a comparaciones activas

La magnitud de efecto combinada para las 12 comparaciones entre intervenciones mediante smartphone y comparaciones activas fue $g=0,13$ (IC 95%: -0,07 a 0,34), con heterogeneidad moderada. Se observaron magnitudes de efecto no significativas para estudios de bajo riesgo de sesgo.

Efectos aditivos de intervenciones mediante smartphone

En cuatro estudios se analizó si añadir una intervención mediante smartphone a una intervención estándar (en persona, computarizada, farmacoterapia) era superior a una condición de solo intervención estándar. La magnitud de efecto combinada para las cuatro comparaciones entre intervención mediante smartphone más intervención estándar frente al grupo con solo intervención estándar fue $g=0,26$ (IC 95%: -0,09 a 0,61).

Eficacia de intervenciones mediante smartphone sobre síntomas de ansiedad generalizada

Intervenciones mediante smartphone frente a controles

Los síntomas de ansiedad generalizada se evaluaron como una variable en 29 estudios (43,9%) y en ocho estudios (12 comparaciones) se utilizó una aplicación que estuvo diseñada específicamente para dirigirse a síntomas de ansiedad generalizada.

La magnitud de efecto combinada para las 39 comparaciones fue $g=0,30$ (IC de 95%: 0,20-0,40), con gran heterogeneidad (véase Tabla 1 y Figura 3). Persistió estadísticamente significativa en todos los análisis de sensibilidad. La prueba de Begg y Mazumdar fue no significativa ($p=0,217$).

Análisis de subgrupo

Se observaron cuatro efectos de moderación estadísticamente significativos. Las mayores magnitudes de efecto se encontraron en estudios que utilizaron una aplicación basada en CBT, que recordaba a los participantes participar en la aplicación, que ofrecía guía profesional y que tenía una duración post-evaluación más prolongada (7-11 semanas) en comparación con aquellos con una duración más breve (2-6 semanas).

Intervenciones mediante smartphone frente a comparaciones activas

La magnitud de efecto combinada para las cuatro comparaciones fue $g=0,09$ (IC de 95%: -0,21 a 0,39), con heterogeneidad moderada.

Eficacia de intervenciones mediante smartphone sobre niveles de estrés

Los niveles de estrés fueron evaluados en 22 estudios (33,3%), la magnitud de efecto combinada para las 27 comparaciones fue $g=0,35$ (IC 95%: 0,21-0,48), con alta heterogeneidad (Tabla 2). La magnitud de efecto combinada se mantuvo estadísticamente significativa entre los análisis de sensibilidad. La prueba de Begg y Mazumdar fue no significativa ($p=0,392$).

Se observaron cuatro efectos de moderación importantes en los análisis de subgrupo. Se encontraron magnitudes de efecto mayores en estudios que utilizaron niveles de estrés elevados como un criterio de entrada para la inclusión del estudio, que utilizaron una aplicación basada en CBT, que ofrecieron guía profesional y que tuvieron una duración post-evaluación más prolongada (≥ 7 semanas) en comparación con aquellos con una duración más breve.

La magnitud de efecto combinada para las dos comparaciones de intervenciones mediante smartphone frente a activas fue $g=0,21$ (IC 95%: -0,46 a 0,88) con alta heterogeneidad.

Eficacia de intervenciones mediante smartphone sobre bienestar/calidad de vida

Las medidas de bienestar/calidad de vida fueron evaluadas en 36 estudios (54,5%). La magnitud de efecto combinada para las 43 comparaciones fue $g=0,35$ (IC de 95%: 0,29-0,42), con baja hetero-

geneidad (Tabla 2). La magnitud de efecto combinada se mantuvo estadísticamente significativa en todos los análisis de sensibilidad. La prueba de Begg y Mazumdar fue no significativa ($p=0,622$).

Se observaron dos factores moderadores significativos en los análisis de subgrupo. Las magnitudes de efecto más considerables se observaron en estudios que recordaban a los participantes participar, y en los que ofrecían guía profesional.

La magnitud de efecto combinada para las seis comparaciones de intervenciones mediante smartphone frente a intervenciones activas fue $g=0,02$ (IC de 95%: -0,14 a 0,17). Se observó una magnitud de efecto negativa, no significativa, cuando se restringieron estos análisis a estudios con bajo riesgo de sesgo.

Eficacia de intervenciones mediante smartphone sobre otros resultados

En la Tabla 3 se presentan los metanálisis que comparan intervenciones mediante smartphone con condiciones de control para “otras” variables.

Las intervenciones mediante smartphone fueron significativamente más eficaces que las condiciones de control para mejorar malestar psicológico general ($g=0,40$), síntomas de ansiedad social ($g=0,58$) y afecto positivo ($g=0,44$). No se observaron diferencias de grupo significativas para síntomas de pánico ($g=-0,05$), síntomas de estrés postraumático ($g=0,18$) y afecto negativo ($g=-0,08$), aunque el número de estudios que contribuyó a estos análisis fue bajo.

DISCUSIÓN

En este metanálisis se analizó la eficacia de intervenciones mediante smartphone apoyadas con aplicaciones para una gama de problemas de salud mental. Nuestra investigación identificó 66 RCT que evaluaron varias intervenciones mediante smartphone en numerosas poblaciones clínicas y no clínicas distintivas. Es importante señalar que la mayor parte de los RCT fueron publicados en los últimos dos años, lo que resalta que esta área de investigación está obteniendo un impulso significativo y está creciendo en forma exponencial.

Hallamos evidencia de que las intervenciones mediante smartphone apoyadas con intervenciones son eficaces para varios problemas de salud mental comunes. Tuviron un desempeño significativamente mejor que las condiciones de control para mejorar síntomas depresivos, síntomas de ansiedad (ansiedad generalizada y ansiedad social), niveles de estrés, malestar psiquiátrico general, calidad de vida y afecto positivo, con magnitudes de efecto que fluctuaron desde $g=0,28$ hasta $g=0,58$. Crucialmente, estos efectos fueron robustos incluso después de realizar diversos análisis de sensibilidad en que se efectuó ajuste con respecto a factores de sesgo comunes en los RCT, tales como el tipo de condición de control, el riesgo de evaluación de sesgo del estudio y sesgo de publicación^{57,58}.

Se observaron magnitudes de efecto estadísticamente significativas en muestras de pacientes sintomáticos (por ejemplo, personas que cumplían criterios diagnósticos o que informaron síntomas de salud mental acentuados) y no sintomáticos (por ejemplo, estudiantes universitarios, población general), lo que resalta más el potencial de que las aplicaciones para smartphone pudieran traer consigo modelos actuales de atención a la salud mental. Por ejemplo, intervenciones mediante smartphone tarde o temprano podrían ser una

opción de bajo costo, fácilmente accesible y fácil de utilizar para programas preventivos universales, selectivos o indicados⁵⁹. Las intervenciones de smartphone también podrían encajar en el modelo de atención escalonada, en el cual se ofrecen intervenciones de baja intensidad como un primer paso en el tratamiento, reservándose recursos más intensivos para quienes no responden⁶⁰.

Estudios que ofrecían guía profesional (por ejemplo, mensajes de texto de apoyo, retroalimentación personalizada, llamadas telefónicas) y recordatorios para participación se asociaron congruentemente a magnitudes de efecto más considerables en varios desenlaces de salud mental, aunque las intervenciones mediante smartphone tuvieron todavía un desempeño significativamente mejor que las condiciones de control incluso en la subserie de estudios que no ofreció guía o recordatorios. La guía por el terapeuta y los recordatorios para la participación refuerzan la eficacia de las intervenciones mediante smartphone y esto es congruente con lo que se ha observado en una serie de metanálisis de tratamientos psicológicos basados en Internet y computarizados^{61,64}. Sin embargo, la intervención de un terapeuta puede ser costosa y, por tanto, restringir la capacidad de aplicaciones de smartphone para llegar a millones de personas en todo el mundo que necesitan (y no pueden tener acceso a) tratamiento.

Se ha señalado que las intervenciones digitales pueden beneficiarse del apoyo por pares o automatizado más que de los sistemas de apoyo humanos^{38,65}. El desarrollo de sistemas de apoyo automatizado puede guiarse en los principios de aprendizaje automático, de manera que los usuarios puedan recibir guía o instrucciones que estén ajustadas a sus propias necesidades y en tiempo real⁶⁶. Se ha demostrado que el apoyo automatizado (y personalizado) produce desenlaces clínicos equivalentes al apoyo humano en RCT de tratamientos computarizados⁶⁷, lo que indica que desarrollar y evaluar sistemas de apoyo automatizado para aplicaciones de smartphone puede ser un camino importante para la investigación futura.

También investigamos si la orientación teórica de la intervención mediante smartphone se relacionaba con las magnitudes de efecto. Aunque las intervenciones que contienen componentes de atención plena o basadas en aceptación no se relacionaron con las magnitudes de efecto, las intervenciones a base de CBT produjeron efectos más considerables para ansiedad y estrés. Sin embargo, las conclusiones concernientes a la eficacia relativa de diferentes orientaciones teóricas serían prematuras a este momento, ya que se han realizado muy pocas comparaciones directas de diferentes intervenciones mediante smartphone, y las que han comparado intervenciones mediante smartphone basadas en CBT frente a no CBT han comunicado que no hay diferencias en el nivel de mejoría de síntomas⁶⁸⁻⁷⁰.

Las intervenciones mediante smartphone no fueron significativamente diferentes de las intervenciones activas para cualquier desenlace. Estos hallazgos, aunque preliminares, son congruentes con estudios de tratamientos basados en Internet⁷¹, y ponen de relieve la utilidad clínica de las aplicaciones para salud mental. Sin embargo, observamos que pocos estudios contribuían a estas comparaciones directas, de manera que estos análisis pueden no haber tenido suficiente potencia. Esto último también puede haber sido un problema para las otras variables en las cuales las intervenciones mediante smartphone no confirieron beneficio con respecto a condiciones de control (pánico, estrés postraumático y efecto negativo). Como alternativa, pudiera ser que se necesite mejorar la calidad de contenido de las aplicaciones de smartphone para estos síntomas específicos⁷².

Se deben tomar en cuenta las limitaciones del presente metanálisis. En primer lugar, no se evaluaron efectos negativos posibles e intervenciones mediante smartphone (por ejemplo, tasas de deterioro)⁷³ pues no se informaron en los estudios incluidos. En futuros estudios se han de analizar estos posibles efectos negativos⁷⁴. En segundo lugar, no analizamos los efectos de intervenciones mediante smartphone a largo plazo, debido a las grandes diferencias en los tiempos de seguimiento y dado que las deserciones se manejaron de manera variable entre los estudios. En consecuencia, no está claro si las mejoras en la salud mental persisten tras el periodo de estudio. Evaluar la eficacia a largo plazo de intervenciones mediante smartphone es un objetivo futuro importante, sobre todo porque se han observado efectos promisorios a largo plazo en estudios basados en Internet⁷⁵. En tercer lugar, casi todos los estudios incluidos han evaluado desenlaces a través de cuestionarios autoadministrados. Un metanálisis previo demostró que los instrumentos evaluados por profesional clínico generan magnitudes de efecto significativamente mayores en estudios de psicoterapia que los instrumentos autoadministrados⁷⁶. Así que es posible que se subestimen nuestras estimaciones de magnitud de efecto.

En resumen, hallamos evidencia de la eficacia de intervenciones mediante smartphone apoyadas con aplicación. Tuvieron un desempeño significativamente mejor (con magnitudes de efecto pequeñas a moderadas) que condiciones de control para mejorar una gama de desenlaces en la salud mental, con efectos que permanecieron robustos aun después del ajuste para diversos factores de sesgo en los RCT. Se demostró que estudios que ofrecieron guía profesional y recordatorios de participación produjeron efectos más considerables, y las intervenciones mediante smartphone no fueron significativamente diferentes de comparaciones de intervención activa para cualquier desenlace.

Aunque las aplicaciones en salud mental no reemplazarán los servicios clínicos profesionales, los presentes hallazgos resaltan su potencial para constituir una intervención rentable, fácilmente asequible y de baja intensidad para los millones de personas en el mundo que no pueden recibir tratamiento psicológico estándar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fairburn CG, Patel V. The impact of digital technology on psychological treatments and their dissemination. *Behav Res Ther* 2017;88:19-25.
2. Patel V, Prince M. Global mental health: a new global health field comes of age. *JAMA* 2010;303:1976-7.
3. Kazdin AE. Addressing the treatment gap: a key challenge for extending evidence-based psychosocial interventions. *Behav Res Ther* 2017;88:7-18.
4. Kazdin AE. Expanding mental health services through novel models of intervention delivery. *J Child Psychol Psychiatry* 2019;60:455-72.
5. Stolz T, Schulz A, Krieger T et al. A mobile app for social anxiety disorder: a three-arm randomized controlled trial comparing mobile and PC-based guided self-help interventions. *J Consult Clin Psychol* 2018;86:493-504.
6. Loucas CE, Fairburn CG, Whittington C et al. E-therapy in the treatment and prevention of eating disorders: a systematic review and meta-analysis. *Behav Res Ther* 2014;63:122-31.
7. Firth J, Torous J, Nicholas J et al. The efficacy of smartphone-based mental health interventions for depressive symptoms: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World Psychiatry* 2017;16:287-98.
8. Firth J, Torous J, Nicholas J et al. Can smartphone mental health interventions reduce symptoms of anxiety? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Affect Disord* 2017;218:15-22.
9. Torous J, Staples P, Onnela J-P. Realizing the potential of mobile mental health: new methods for new data in psychiatry. *Curr Psychiatry Rep* 2015; 17:61-8.
10. Higgins J, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley, 2011.

11. Hedges LV, Olkin I. Statistical methods for meta-analysis. New York: Academic Press, 1985.
12. Cohen J. A power primer. *Psychol Bull* 1992;112:155-9.
13. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JP et al. Introduction to meta-analysis. Chichester: Wiley, 2009.
14. Higgins J, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002;21:1539-58.
15. Duval S, Tweedie R. Trim and fill: a simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics* 2000; 56:455-63.
16. Bakker D, Kazantzis N, Rickwood D et al. A randomized controlled trial of three smartphone apps for enhancing public mental health. *Behav Res Ther* 2018;109:75-83.
17. Teng M-H, Hou Y-M, Chang S-H et al. Home-delivered attention bias modification training via smartphone to improve attention control in subclinical generalized anxiety disorder: a randomized, controlled multi-session experiment. *J Affect Disord* 2018;246:444-51.
18. Krafft J, Potts S, Schoendorff B et al. A Randomized controlled trial of multiple versions of an acceptance and commitment therapy matrix app for well-being. *Behav Modif* 2017;43:1-27.
19. Versluis A, Verkuil B, Spinhoven P et al. Effectiveness of a smartphonebased worry-reduction training for stress reduction: a randomized-controlled trial. *Psychol Health* 2018;33:1079-99.
20. Kauer SD, Reid SC, Crooke AH et al. Self-monitoring using mobile phones in the early stages of adolescent depression: randomized controlled trial. *J Med Internet Res* 2012;14:e67.
21. Krzystanek M, Borkowski M, Skałacka K et al. A telemedicine platform to improve clinical parameters in paranoid schizophrenia patients: results of a one-year randomized study. *Schizophr Res* 2018;204:389-96.
22. Faurholt-Jepsen M, Frost M, Ritz C et al. Daily electronic self-monitoring in bipolar disorder using smartphones – the MONARCA I trial: a randomized, placebo-controlled, single-blind, parallel group trial. *Psychol Med* 2015;45: 2691-704.
23. Enock PM, Hofmann SG, McNally RJ. Attention bias modification training via smartphone to reduce social anxiety: a randomized, controlled multisession experiment. *Cogn Ther Res* 2014;38:200-16.
24. 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.
25. Ivanova E, Lindner P, Ly KH et al. Guided and unguided acceptance and commitment therapy for social anxiety disorder and/or panic disorder provided via the Internet and a smartphone application: a randomized controlled trial. *J Anxiety Disord* 2016;44:27-35.
26. Dennis-Tiwary TA, Deneffrio S, Gelber S. Salutary effects of an attention bias modification mobile application on biobehavioral measures of stress and anxiety during pregnancy. *Biol Psychol* 2017;127:148-56.
27. Lüdtke T, Pult LK, Schröder J et al. A randomized controlled trial on a smartphone self-help application (Be Good to Yourself) to reduce depressive symptoms. *Psychiatry Res* 2018;269:753-62.
28. Arian PA, Hallgren KA, Jordan JT et al. The use and effectiveness of mobile apps for depression: results from a fully remote clinical trial. *J Med Internet Res* 2016;18:e330.
29. Carissoli C, Villani D, Riva G. Does a meditation protocol supported by a mobile application help people reduce stress? Suggestions from a control pragmatic trial. *Cyberpsychol Behav Soc Netw* 2015;18:46-53.
30. Flett JM, Hayne H, Riordan BC et al. Mobile mindfulness meditation: a randomised controlled trial of the effect of two popular apps on mental health. *Mindfulness* 2019;10:863.
31. Mistretta EG, Davis MC, Temkit M et al. Resilience training for work-related stress among health care workers: results of a randomized clinical trial comparing in-person and smartphone-delivered interventions. *J Occup Environ Med* 2018;60:559-68.
32. Birney AJ, Gunn R, Russell JK et al. MoodHacker mobile web app with email for adults to self-manage mild-to-moderate depression: randomized controlled trial. *JMIR Mhealth Uhealth* 2016;4:e8.
33. Hirsch A, Luellen J, Holder JM et al. Managing depressive symptoms in the workplace using a web-based self-care tool: a pilot randomized controlled trial. *JMIR Res Protoc* 2017;6:e51.
34. Kuhn E, Kanuri N, Hoffman JE et al. A randomized controlled trial of a smartphone app for posttraumatic stress disorder symptoms. *J Consult Clin Psychol* 2017;85:267-73.
35. Lee RA, Jung ME. Evaluation of an mHealth App (DeStressify) on university students' mental health: pilot trial. *JMIR Ment Health* 2018;5:e2.
36. Moell B, Kollberg L, Nasri B et al. Living smart – a randomized controlled trial of a guided online course teaching adults with ADHD or sub-clinical ADHD to use smartphones to structure their everyday life. *Internet Interv* 2015;2:24-31.
37. Guo Y, Xu Z, Qiao J et al. Development and feasibility testing of an mHealth (Text Message and WeChat) intervention to improve the medication adherence and quality of life of people living with HIV in China: pilot randomized controlled trial. *JMIR Mhealth Uhealth* 2018;6:e10274.
38. Boettcher J, Magnusson K, Marklund A et al. Adding a smartphone app to internet-based self-help for social anxiety: a randomized controlled trial. *Comput Human Behav* 2018;87:98-108.
39. Cox CE, Hough CL, Jones DM et al. Effects of mindfulness training programmes delivered by a self-directed mobile app and by telephone compared with an education programme for survivors of critical illness: a pilot randomised clinical trial. *Thorax* 2018;2:1-10.
40. Roepke AM, Jaffee SR, Riffle OM et al. Randomized controlled trial of superbetter, a smartphone-based/internet-based self-help tool to reduce depressive symptoms. *Games Health J* 2015;4:235-46.
41. Proudfoot J, Clarke J, Birch M-R et al. Impact of a mobile phone and web program on symptom and functional outcomes for people with mild-to-moderate depression, anxiety and stress: a randomised controlled trial. *BMC Psychiatry* 2013;13:312.
42. Howells A, Ivztan I, Eiroa-Orosa FJ. Putting the 'app' in happiness: a randomised controlled trial of a smartphone-based mindfulness intervention to enhance wellbeing. *J Happiness Stud* 2016;17:163-85.
43. Kollei I, Lukas CA, Loeber S et al. An app-based blended intervention to reduce body dissatisfaction: a randomized controlled pilot study. *J Consult Clin Psychol* 2017;85:1104-8.
44. Kahn JR, Collinge W, Soltysik R. Post-9/11 veterans and their partners improve mental health outcomes with a self-directed mobile and web-based wellness training program: a randomized controlled trial. *J Med Internet Res* 2016;18:e255.
45. Bostock S, Crosswell AD, Prather AA et al. Mindfulness on-the-go: effects of a mindfulness meditation app on work stress and well-being. *J Occup Health Psychol* 2018;24:127-38.
46. Ebert DD, Buntrock C, Lehr D et al. Effectiveness of web- and mobile-based treatment of subthreshold depression with adherence-focused guidance: a single-blind randomized controlled trial. *Behav Ther* 2018;49:71-83.
47. Ebert DD, Heber E, Berking M et al. Self-guided internet-based and mobile-based stress management for employees: results of a randomised controlled trial. *Occup Environ Med* 2016;73:315-23.
48. Horsch CH, Lancee J, Griffioen-Both F et al. Mobile phone-delivered cognitive behavioral therapy for insomnia: a randomized waitlist controlled trial. *J Med Internet Res* 2017;19:e70.
49. Ebert DD, Lehr D, Heber E et al. Internet- and mobile-based stress management for employees with adherence-focused guidance: efficacy and mechanism of change. *Scand J Work Environ Health* 2016;5:382-94.
50. Harrer M, Adam SH, Fleischmann RJ et al. Effectiveness of an Internet and app-based intervention for college students with elevated stress: randomized controlled trial. *J Med Internet Res* 2018;20:e136.
51. Heber E, Lehr D, Ebert DD et al. Web-based and mobile stress management intervention for employees: a randomized controlled trial. *J Med Internet Res* 2016;18:e21.
52. Tighe J, Shand F, Ridani R et al. Ibobly mobile health intervention for suicide prevention in Australian Indigenous youth: a pilot randomised controlled trial. *BMJ Open* 2017;7:e013518.
53. Hall BJ, Xiong P, Guo X et al. An evaluation of a low intensity mHealth enhanced mindfulness intervention for Chinese university students: a randomized controlled trial. *Psychiatry Res* 2018;270:394-403.
54. Nobis S, Lehr D, Ebert DD et al. Efficacy of a web-based intervention with mobile phone support in treating depressive symptoms in adults with type 1 and type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2015;38:776-83.
55. Pham Q, Khatib Y, Stansfeld S et al. Feasibility and efficacy of an mHealth game for managing anxiety: "flowy" randomized controlled pilot trial and design evaluation. *Games Health J* 2016;5:50-67.
56. Villani D, Grassi A, Cognetta C et al. Self-help stress management training through mobile phones: an experience with oncology nurses. *Psychol Serv* 2013;10:315-22.
57. Cristea IA. The waiting list is an inadequate benchmark for estimating the effectiveness of psychotherapy for depression. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2019;28:278-9.
58. Cuijpers P, Cristea I. How to prove that your therapy is effective, even when it is not: a guideline. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2016;25:428-35.
59. Bakker D, Kazantzis N, Rickwood D et al. Mental health smartphone apps: review and evidence-based recommendations for future developments. *JMIR Ment Health* 2016;3:e7.
60. van Straten A, Hill J, Richards D et al. Stepped care treatment delivery for depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2015; 45:231-46.

61. Andersson G, Cuijpers P. Internet-based and other computerized psychological treatments for adult depression: a meta-analysis. *Cogn Behav Ther* 2009;38:196-205.
62. Kuester A, Niemeier H, Knaevelsrud C. Internet-based interventions for posttraumatic stress: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Psychol Rev* 2016;43:1-16.
63. Heber E, Ebert DD, Lehr D et al. The benefit of web-and computer-based interventions for stress: a systematic review and meta-analysis. *J Med Internet Res* 2017;19:e32.
64. Baumeister H, Reichler L, Munzinger M et al. The impact of guidance on Internet- based mental health interventions – a systematic review. *Internet Interv* 2014;1:205-15.
65. Spijkerman M, Pots WTM, Bohlmeijer ET. Effectiveness of online mindfulness- based interventions in improving mental health: a review and metaanalysis of randomised controlled trials. *Clin Psychol Rev* 2016;45:102-14.
66. Klasnja P, Hekler EB, Shiffman S et al. Microrandomized trials: an experimental design for developing just-in-time adaptive interventions. *Health Psychol* 2015;34:1220-8.
67. Kelders SM, Bohlmeijer ET, Pots WTM et al. Comparing human and automated support for depression: fractional factorial randomized controlled trial. *Behav Res Ther* 2015;72:72-80.
68. Mak WW, Tong AC, Yip SY et al. Efficacy and moderation of mobile app-based programs for mindfulness-based training, self-compassion training, and cognitive behavioral psychoeducation on mental health: randomized controlled noninferiority trial. *JMIR Ment Health* 2018;5:e60.
69. Levin ME, Haeger J, An W et al. Comparing cognitive defusion and cognitive restructuring delivered through a mobile app for individuals high in self-criticism. *Cogn Ther Res* 2018;42:1-12.
70. Ly KH, Truschel A, Jarl L et al. Behavioural activation versus mindfulnessbased guided self-help treatment administered through a smartphone application: a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2014;4:e003440.
71. Carlbring P, Andersson G, Cuijpers P et al. Internet-based vs. face-to-face cognitive behavior therapy for psychiatric and somatic disorders: an updated systematic review and meta-analysis. *Cogn Behav Ther* 2018;47:1-18.
72. Van Singer M, Chatton A, Khazaal Y. Quality of smartphone apps related to panic disorder. *Front Psychiatry* 2015;6:96.
73. Rozental A, Magnusson K, Boettcher J et al. For better or worse: an individual patient data meta-analysis of deterioration among participants receiving Internet-based cognitive behavior therapy. *J Consult Clin Psychol* 2017;85:160-77.
74. Rozental A, Castonguay L, Dimidjian S et al. Negative effects in psychotherapy: commentary and recommendations for future research and clinical practice. *BJPsych Open* 2018;4:307-12.
75. Andersson G, Rozental A, Shafraan R et al. Long-term effects of internet-supported cognitive behaviour therapy. *Expert Rev Neurother* 2018;18:21-8.
76. Cuijpers P, Li J, Hofmann SG et al. Self-reported versus clinician-rated symptoms of depression as outcome measures in psychotherapy research on depression: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2010;30:768-78.

DOI:10.1002/wps.20673

La evaluación y el tratamiento del insomnio: una actualización

Andrew D. Krystal^{1,2}, Aric A. Prather¹, Liza H. Ashbrook²

¹Department of Psychiatry y ²Department of Neurology, University of California San Francisco School of Medicine, San Francisco, CA, USA

El insomnio plantea retos importantes para la salud pública. Es un trastorno común asociado a una alteración notable de la función y la calidad de vida, morbilidad psiquiátrica y física y accidentes. Por consiguiente, es importante que se proporcione tratamiento eficaz en el ejercicio clínico. Para este fin, en este artículo se analizan aspectos decisivos de la valoración del insomnio y las opciones de tratamiento disponible. Estas opciones comprenden tratamientos sin medicación, muy notablemente terapia cognitiva conductual para insomnio, y diversos tratamientos farmacológicos como benzodiazepinas, “fármacos z”, antagonistas del receptor de melatonina, antagonistas selectivos de receptor de histamina H1, antagonistas de orexina, antidepresivos, antipsicóticos, anticonvulsivos y antihistamínicos no selectivos. Un análisis de la investigación disponible indica que se carece de estudios a doble ciego, aleatorizados, controlados y rigurosos para algunos de los tratamientos del insomnio administrados con más frecuencia. Sin embargo, se ha demostrado que una serie de intervenciones tienen efectos terapéuticos en el insomnio en estudios con las características anteriores, y cuyos perfiles de riesgo/beneficio se han caracterizado bien. Estas intervenciones pueden formar la base del tratamiento sistemático basado en evidencia del insomnio en la práctica clínica. Analizamos esta base de evidencia y resaltamos áreas en que se necesitan más estudios, con el propósito de proporcionar un recurso para mejorar el manejo clínico de muchos pacientes con insomnio.

Palabras clave: Insomnio, terapia cognitiva conductual, farmacoterapia, benzodiazepinas, fármacos z, antagonistas de orexina, antihistamínicos, agonistas de receptor de melatonina, antidepresivos, antipsicóticos, anticonvulsivos

(Krystal AD, Prather AA, Ashbrook LH. The assessment and management of insomnia: an update. *World Psychiatry* 2019;18:337–352)

El insomnio se define como una dolencia de dificultad para dormir o mantenerse dormido que se asocia a malestar importante o alteración de la función diurna y ocurre pese a una oportunidad adecuada para dormir^{1,2}. Es un trastorno común, y tiene una prevalencia puntual del 10%, aproximadamente, en la población general³⁻⁶.

En la gran mayoría de los casos, el insomnio se presenta simultáneamente con trastornos psiquiátricos o físicos. Aunque por mucho tiempo se ha creído que, cuando así ocurría, el insomnio era un síntoma de tales trastornos, la evidencia disponible indica que la relación entre tales trastornos e insomnio es compleja y a veces bidireccional⁷⁻¹⁰. De hecho, el insomnio es un factor de riesgo para depresión mayor, trastornos por ansiedad, trastornos por uso de sustancias, pensamientos suicidas, hipertensión y diabetes¹¹⁻²³. Sobre esta base, y también debido al hecho de que el insomnio se asocia a alteraciones en la calidad de vida y a un incremento del riesgo de accidentes y caídas, se recomienda que el tratamiento se dirija específicamente a abordar el insomnio cuando se presente, incluso cuando ocurra junto con trastornos físicos o psiquiátricos^{24,25}.

Se dispone de una serie de tratamientos con apoyo empírico para quienes cumplen los criterios diagnósticos de insomnio. Estos comprenden tratamientos sin medicación, así como opciones con medicación²⁵⁻²⁸. La repercusión de este trastorno en la salud pública por lo que respecta a prevalencia, morbilidad y consecuencias para la salud y la calidad de vida resalta la necesidad de diagnosticarlo y tratarlo eficazmente en la práctica clínica. En este artículo se revisa la información más reciente para el diagnóstico y tratamiento óptimos del insomnio con base en la evidencia de investigación disponible.

CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE INSOMNIO

El diagnóstico clínico de insomnio se basa en la manifestación de problemas para dormir, problemas para mantenerse dormido

o despertar temprano por la mañana y la disfunción diurna resultante^{1,2}.

Esta disfunción diurna se puede manifestar en una amplia gama de formas, como fatiga, malestar general; alteraciones en la atención, concentración o la memoria; alteraciones en el desempeño social, familiar, laboral o académico; alteración afectiva, irritabilidad, somnolencia, hiperactividad, impulsividad, agresividad, motivación reducida, propensión a errores e inquietudes o insatisfacción en torno al sueño².

La alteración del sueño debe ocurrir pese a la oportunidad adecuada para dormir en un entorno seguro y oscuro. La duración también es clave para el diagnóstico: para cumplir los criterios de insomnio crónico de acuerdo con la tercera edición de la Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño (ICSD-3) o de insomnio persistente de acuerdo con el DSM-5, debe haber síntomas por lo menos tres días por semana durante un mínimo de tres meses. El insomnio de corto plazo (ICSD-3) o insomnio episódico (DSM-5) tiene los mismos criterios que el insomnio crónico, pero dura menos de tres meses.

Si las manifestaciones de sueño son completamente explicables por otro trastorno físico, psiquiátrico o del sueño, el paciente no cumple los criterios diagnósticos para insomnio. Sin embargo, el insomnio no es solamente un síntoma de otros trastornos mentales como en un tiempo se pensó²⁹. Aun cuando otro trastorno sea el factor detonante o esté presente por algún tiempo, si el insomnio es tan grave que justifique atención clínica independiente, se ha de reconocer como un trastorno comórbido separado.

Con anterioridad, tanto la ICSD como el DSM describieron varios subtipos de insomnio. Estos consistieron en insomnio psicofisiológico, insomnio paradójico, insomnio idiopático, insomnio conductual de la infancia, insomnio debido a un trastorno mental, insomnio debido a un trastorno médico e insomnio debido a drogas o sustancias. Sin embargo, no se ha dilucidado bien el mecanismo del insomnio, y los diversos subtipos son difíciles de distinguir en la práctica clínica³⁰. Por consiguiente, los subtipos se consolidaron en insomnio crónico (ICSD-3) y

trastorno de insomnio persistente (DSM-5) en las ediciones más recientes de los manuales.

Se ha descrito un subtipo de insomnio con sueño objetivamente breve y destaca por su asociación probable con una mayor morbilidad. Estos individuos cumplen criterios para el insomnio crónico y, según mediciones objetivas, el sueño en promedio dura menos de seis horas por noche. Esta combinación de insomnio con duración del sueño breve se ha vinculado a hipertensión, diabetes de tipo 2 y peor función neurocognitiva^{17,31,32}. Por tanto, en última instancia este puede convertirse en una categoría diferente en versiones futuras de clasificaciones del insomnio.

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DEL INSOMNIO

Los síntomas de insomnio son comunes y casi una de cada tres personas refiere algunos síntomas en el año previo^{33,34}. La prevalencia puntual de un diagnóstico formal de insomnio es 6%-15%, aunque las tasas de presentación varían según la definición que se utilice³⁵.

Al analizar únicamente las manifestaciones nocturnas, las tasas son mucho más elevadas. En una muestra de una población grande en Francia, un 57% aquejaba dificultades para dormirse, un 53% dificultades para mantenerse dormido y un 41% tenía sueño no restaurador, aunque solo el 19% cumplía los criterios de por lo menos una manifestación tres veces por semana durante un mes establecidos por el DSM-IV³⁶.

Para muchos, el insomnio es un trastorno persistente, y un 74% de las personas refiere síntomas durante por lo menos un año³⁷. La persistencia es más común en mujeres, ancianos y los que tienen insomnio más grave. En un estudio de tres años, más de la mitad de los participantes presentó remisión, pero hubo una tasa de recaída del 27%³⁷. El antecedente familiar de insomnio también es común y ocurre en un 35% de los individuos³⁸.

Las mujeres con más frecuencia refieren síntomas de insomnio y consecuencias diurnas, y tienen más probabilidades de que se les diagnostique insomnio que a los hombres. El cociente hombres a mujeres es 1:1,4 para los síntomas de insomnio y 1:2 para el diagnóstico de insomnio. Tanto en hombres como en mujeres, la prevalencia del insomnio aumenta con la edad^{5,39,40}.

El insomnio se asocia a ingresos más bajos, formación educativa más baja y divorcio o viudez^{5,36,41}. También se asocia fuertemente a trastornos físicos, y la mitad de las personas con insomnio también refiere múltiples problemas físicos^{34,41}. Quienes padecen insomnio tienen más probabilidades de evaluar desfavorablemente su salud^{42,43}.

El insomnio se relaciona muy fuertemente con trastornos mentales, muy a menudo depresión, ansiedad y trastorno por estrés postraumático. En diferentes culturas, la mayoría de las personas con depresión mayor refiere insomnio⁴⁴, y aquellas con insomnio tienen más probabilidades de tener depresión afectiva^{42,43,45-47}. El insomnio también es un factor predictor de aparición de problemas de salud mental, tales como depresión, ansiedad, trastorno bipolar y suicidio⁴⁵.

VALORACIÓN CLÍNICA DEL INSOMNIO

Molestia principal

La molestia principal de las personas que tienen insomnio suele ser dificultad para iniciar o mantener el sueño, despertarse temprano

por la mañana o simplemente tener un sueño no reparador. El despertarse a horas tempranas de la mañana es despertar por lo menos 30 minutos antes del tiempo deseado, lo que contribuye a la hora habitual de acostarse, el tiempo de sueño total y patrón premórbido.

La molestia específica puede variar en el curso del tiempo y a menudo incluye más que un problema de sueño. Se ha de dilucidar duración, frecuencia y gravedad de este problema, así como factores que lo exacerbaban y lo alivian. Las manifestaciones de insomnio suelen surgir solo cuando se sondean durante la evaluación de otro trastorno, pese a la repercusión del insomnio en múltiples problemas de salud.

Antecedente de sueño actual

Es esencial una buena anamnesis del sueño actual para confirmar el diagnóstico y determinar el mejor tratamiento para un paciente con insomnio. Esto incluye horario para dormir y despertar, rutina a la hora de acostarse, conducta nocturna y disfunción diurna.

Horario para dormir y despertar

Se ha de obtener una descripción detallada de la hora de acostarse, el tiempo transcurrido hasta conciliar el sueño, frecuencia de despertares nocturnos, tiempo hasta el restablecimiento del sueño, hora de despertarse por la mañana y hora para levantarse.

También es importante lo que hace el paciente cuando no se queda dormido. Por ejemplo, un paciente que se levanta de la cama y come un helado o mira un espectáculo favorito cuando no está durmiendo está proporcionando un reforzamiento positivo para estar despierto, lo cual es contraproducente. Esta puede ser una conducta que hay que abordar y eliminar durante el tratamiento.

El horario para dormir y despertar se ha de indagar para los días de trabajo y escuela y fines de semana o vacaciones. Una gran variación puede señalar un trastorno del ritmo circadiano y servir de objetivo para la intervención.

¿Toma siesta el paciente durante el día? Si toma una siesta más tarde en el día, esto puede estar disminuyendo el impulso para dormir en la noche y también puede ser un objetivo de intervención. Si el paciente refiere una fuerte propensión a quedarse dormido durante el día, esto plantea la inquietud de otro trastorno del sueño.

Rutina a la hora de acostarse

Es importante tener las condiciones adecuadas para garantizar un sueño apropiado. Aunque una persona con insomnio verdadero no se tratará eficazmente proporcionando solo un entorno oscuro y tranquilo, el profesional clínico para confirmar el diagnóstico ha de asegurarse de que el sueño deficiente no se debe a condiciones deficientes para dormir.

Detallar la rutina a la hora de acostarse también puede resaltar áreas de intervención durante la fase de tratamiento. Por ejemplo, el uso de teléfono móvil conlleva una duración de sueño más breve²².

Conducta nocturna

¿Qué hace el paciente cuando no duerme por la noche? ¿Hay otras conductas en el curso de la noche, como roncar o piernas

que patean, que puedan señalar diagnósticos alternativos o concomitantes?

La opinión de una pareja de cama también puede ser útil. En un paciente que refiere estar despierto toda la noche, una pareja de cama a menudo observa periodos prolongados de sueño, lo que indica que puede haber alguna percepción incorrecta del estado de sueño.

Disfunción diurna

La disfunción diurna es parte de los criterios formales y se debe evaluar. Esto incluye empeoramiento de la calidad de vida, problemas de memoria, fatiga, estado de ánimo y éxito en el trabajo o la escuela.

El modelo 3P

El modelo 3P, un modelo conductual del insomnio ideado por Spielman⁴⁸, puede ayudar al profesional clínico a centrarse en una anamnesis del sueño⁴⁹. El modelo resalta por qué ocurre insomnio en determinados individuos y qué es lo que permite que el insomnio agudo se convierta en insomnio crónico.

Las tres P ocurren en orden temporal: factores que predisponen a un individuo al insomnio, factores que precipitan un episodio agudo de insomnio y factores que perpetúan el insomnio de la fase aguda a la crónica. Factores predisponentes pueden ser rasgos genéticos y de personalidad que dan por resultado hiperactividad fisiológica y cognitiva^{50,51}. Los factores precipitantes son los desencadenantes después de los cuales comienza el ciclo de insomnio y suelen ser sucesos estresantes, aunque pueden ser positivos, y fluctuar desde la pérdida de un ser querido hasta jubilación o casamiento. Los factores que perpetúan el insomnio permiten que continúe, aun cuando se elimine el factor desencadenante. Estos factores consisten en conductas y estructuras de pensamiento que pueden parecer ofrecer alivio a corto plazo pero que ocasionan daño a largo plazo, como aumentar el tiempo en cama y reducir la actividad diurna.

Antecedentes personales patológicos

Hay una gran interacción entre muchos trastornos físicos o psiquiátricos y el insomnio, y se suele considerar que existe una relación bidireccional en la cual el trastorno físico o psiquiátrico exacerba el insomnio y viceversa. Una enorme gama de comorbilidades físicas –tales como pulmonares, cardíacas, digestivas, endocrinas, neurológicas, musculoesqueléticas y genitourinarias– puede contribuir.

Es importante asegurarse de que el tratamiento de estos trastornos concomitantes se optimice al tratar el insomnio.

Medicamentos

Múltiples medicamentos pueden repercutir en el sueño, y se ha de indagar una lista minuciosa de medicación, que incluye medicamentos de venta sin receta y sustancias sujetas a abuso.

Antidepresivos como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), inhibidores de la recaptación de serotonina

y noradrenalina (SNRI) e inhibidores de la monoaminoxidasa (MAOI) pueden causar sedación o estimulación, con variabilidad individual. Por consiguiente, un paciente puede considerar cambiar a una dosis diaria de la noche a la mañana o viceversa para determinar cómo afecta esto al sueño.

Medicamentos de venta sin receta para tratar la alergia, a menudo contienen estimulantes como pseudoefedrina o fenilefrina, y los pacientes pueden no percatarse de que esto contribuye al insomnio. La acinesia también puede contribuir, por ejemplo, por alcohol, benzodiazepinas u opioides. Asimismo, medicamentos de uso pulmonar, como albuterol y teofilina, pueden también causar insomnio.

Aunque se ha comunicado el insomnio como un efecto secundario de antihipertensivos y se sabe que los betabloqueadores reducen los niveles de melatonina, hay una evidencia ambivalente en torno al efecto directo de estos medicamentos sobre el sueño^{5,52,53}.

Antecedentes sociales

La ocupación es clave para los antecedentes del sueño, para garantizar seguridad durante la conducción de vehículos en pacientes que refieren somnolencia diurna. También son importantes las horas de trabajo o escuela, pues la variación en estas horas, el trabajo por turnos y los viajes frecuentes a través de zonas horarias pueden alterar el sueño.

También cabe hacer notar el consumo de nicotina, cafeína, alcohol y otras sustancias.

Exploración física

El insomnio no se asocia a alguna característica específica en la exploración física o del estado mental. Sin embargo, la exploración puede proporcionar información sobre diagnósticos alternativos y trastornos concomitantes. Las evaluaciones a tomar en cuenta son índice de masa corporal, perímetro del cuello y exploración de las vías respiratorias para la apnea obstructiva del sueño⁵⁴.

Diagnóstico diferencial

Se deben cumplir tres criterios para un diagnóstico de insomnio: dificultades para dormirse o mantenerse dormido, oportunidad adecuada para dormir y disfunción durante el día. Si un paciente refiere dificultades para dormirse durante las 7-8 horas esperadas pero no tiene consecuencias durante el día, es posible que sea un dormidor breve. Por otra parte, si hay horas insuficientes de sueño y disfunción diurna, pero el paciente puede dormir cuando se le brinda la oportunidad, es probable que este sea un sueño insuficiente inducido por la conducta. Durante vacaciones y fines de semana puede ser útil diferenciarlos.

Otros trastornos del sueño que pueden manifestarse por insomnio son trastornos del ritmo circadiano de sueño y vigilia, síndrome de piernas inquietas, trastorno de movimientos periódicos de las extremidades y apnea obstructiva del sueño.

Preguntas útiles para distinguir trastornos circadianos son la hora de acostarse y despertarse los fines de semana, días festivos y vacaciones en contraste con los días laborales o escolares y si hay una duración normal del sueño reparador una vez que el paciente se queda dormido. Si dormir de 3:00 am a 10:00 am proporciona

sueño reparador y no obstante el paciente se acuesta a media noche y espera levantarse a las 7:00 am, pero no se puede quedar dormido por varias horas, puede haber un trastorno de la fase tardía del sueño y vigilia y el ritmo interno mal alineado debe ser el objetivo del tratamiento.

Los síntomas del síndrome de piernas inquietas consisten en una necesidad urgente de mover las piernas por lo menos en forma parcial que se alivia al moverlas, típicamente va precedido de una sensación anormal en la pierna y por lo general ocurre a las horas de reposo al final del día. Dado que el síndrome puede causar problemas para quedarse dormido, se ha de descartar o tratar en forma directa.

La apnea obstructiva del sueño puede producir síntomas de insomnio con más frecuencia en mujeres que en hombres. La presentación de ronquidos, despertares frecuentes o apneas presenciadas se ha de comentar con el paciente y, si hay algún problema, se ha de llevar a cabo polisomnografía^{55,56}.

Herramientas para la evaluación del insomnio

Diario de sueño

El diario de sueño es una forma redactada por el paciente, por lo general durante un mínimo de dos semanas consecutivas, en la cual anota la hora en que se acostó, la hora de apagar las luces, la hora en que se durmió, la hora y duración de los despertares por la noche, la hora de despertar por la mañana, el tiempo fuera de cama, siestas, duración percibida del sueño y a veces la calidad y profundidad del sueño. A veces se incluye el uso de auxiliares para dormir y alcohol.

Esto puede ser muy útil para el diagnóstico de insomnio y es central para el tratamiento, pues ayuda a caracterizar la naturaleza específica del problema de sueño, delimitar conductas inadaptadas y proporciona un indicador de resultado del tratamiento. Si se está considerando un trastorno del ritmo circadiano, un diario de sueño puede ser muy útil para establecer el diagnóstico correcto.

Actigrafía

La actigrafía es un dispositivo que se suele usar en la muñeca, que registra el movimiento y utiliza un algoritmo para estimar los periodos de sueño y vigilia.

Tiene una fiabilidad satisfactoria con la polisomnografía de "norma de referencia" en personas que duermen bien o que pasan poco tiempo despiertos e inmóviles, pero no en aquellas con dificultades del sueño en que ocurren los periodos de inmovilidad al despertar⁵⁷⁻⁶⁰. A menudo se combina con un sensor de luz para obtener una estimación de la latencia desde que se apagan las luces hasta el inicio del sueño.

No es necesaria la actigrafía en la evaluación del insomnio, pero puede ser útil para un paciente cuyo registro o historial de sueño no es fiable o cuando se sospechan trastornos circadianos.

Dispositivos para vigilancia personal

Se dispone cada vez más de dispositivos en el comercio que tienen como propósito medir el sueño, que a menudo diferencian entre sueño ligero y profundo. Se cuenta con escasos datos publi-

cados que indiquen el desempeño de casi todos estos dispositivos para el consumidor y, por consiguiente, se desconoce la precisión de la información en torno a los periodos de sueño y vigilia.

Algunos datos indican que algunos de estos monitores no reflejan con exactitud estructura del sueño, deficiencia del sueño o latencia del sueño, y tienden a sobreestimar la duración del sueño en personas que duermen normalmente y tienen mucha peor precisión en pacientes con insomnio^{61,62}. Por consiguiente, estos dispositivos no se recomiendan para establecer decisiones clínicas hasta que estudios rigurosos establezcan su validez y fiabilidad. Sin embargo, la facilidad de uso y entusiasmo del consumidor, indican que estos dispositivos pueden desempeñar un papel creciente en el avance de la evaluación y el tratamiento.

Polisomnografía

La polisomnografía es la norma de referencia para distinguir el sueño de la vigilia. No es necesaria para el diagnóstico de insomnio, la cual se basa en el autoinforme del paciente. Esto se debe a que índices habitualmente derivados de los datos polisomnográficos no reflejan los problemas de sueño en cerca del 40% de pacientes con insomnio⁶³.

La polisomnografía puede ser útil para descartar otras posibles explicaciones de sueño deficiente, como apnea del sueño o trastorno de movimientos periódicos de las piernas. Por consiguiente, puede estar indicada cuando hay inquietud en torno a apnea del sueño o cuando un paciente no está respondiendo al tratamiento como es de esperar.

Cuestionarios

Se dispone de múltiples cuestionarios que pueden ayudar en la evaluación del insomnio.

En muchas clínicas de sueño, todo paciente llena un formulario de Escala de Sueño de Epworth⁶⁴, dado el problema de seguridad de la somnolencia diurna al conducir u operar maquinaria pesada. Se suele utilizar en el Índice de Gravedad del Insomnio⁶⁵, para medir resultados. El formulario de Creencias y Actitudes Disfuncionales sobre el Sueño⁶⁶ puede ayudar a proporcionar información adicional como guía para el tratamiento. El Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh⁶⁷ también se suele utilizar para obtener información sobre la calidad del sueño percibida por el individuo.

TRATAMIENTO DEL INSOMNIO

Cuando a un paciente se le diagnostica insomnio, se puede iniciar el tratamiento con una de varias intervenciones disponibles. Estas se pueden clasificar ampliamente como tratamiento sin medicación y tratamientos farmacológicos. En las secciones subsiguientes analizamos estas intervenciones, centrándonos en la evidencia disponible derivada de estudios controlados con enmascaramiento que indican su eficacia y efectos adversos.

Tratamientos sin medicación

Se dispone de varios esquemas de tratamiento no farmacológico diferentes que se han evaluado e implementado para tratar el

insomnio. Aquí, analizamos los componentes y la evidencia que respalda el tratamiento sin medicación con la mejor información empírica y uso más generalizado, es decir, terapia cognitiva conductual para insomnio (CBT-I).

Empleada en diversos formatos, se ha visto que la CBT-I es eficaz para reducir el insomnio y mejorar el sueño en una amplia gama de poblaciones clínicas⁵⁸⁻⁷⁷. En consecuencia, el American College of Physicians ha recomendado esta intervención como tratamiento de primera línea para adultos con insomnio⁷⁴.

La CBT-I es tan eficaz a corto plazo como los tratamientos farmacológicos con mayor persistencia del beneficio a largo plazo después de terminar el tratamiento⁷². Asimismo, a diferencia de casi todos los medicamentos, este tratamiento tiene efectos secundarios relativamente mínimos. Aquí proporcionamos un análisis clínico de los componentes de la CBT-I así como la evidencia de su eficacia, incluida su eficacia en pacientes con comorbilidades, y su uso en diferentes modalidades de tratamiento.

La CBT-I suele administrarse en aproximadamente cuatro a siete sesiones. No está claro cuántas sesiones confieren un beneficio óptimo, aunque la evidencia indica que menos de cuatro sesiones por lo general no son suficientes^{69,78}.

Componentes educativos de la CBT-I

Aunque la mayoría de los pacientes con insomnio probablemente se percatan de algunas de las conductas que corresponden a la categoría de higiene del sueño, es importante proporcionarles educación relevante. Esto incluye la importancia de establecer un entorno propicio para el sueño manteniendo la alcoba oscura, tranquila y fresca.

También se ha de recordar a los pacientes que no consuman sustancias que alteran el sueño, como cafeína, nicotina y alcohol, muy cerca de la hora de acostarse. Asimismo, se ha de evitar el ejercicio vigoroso tres a cuatro horas antes de la hora de acostarse.

Además, una rutina de relajamiento puede ser útil al prepararse un paciente para dormir. Esto ha de incluir suspensión de actividades estimulantes, lo que incluye exposición a luz brillante (por ejemplo, pantalla de computadora), que puede afectar negativamente los ritmos circadianos de una persona.

Componentes conductuales de CBT-I

Control de estímulos

La estimulación condicionada es uno de los factores clave implicados en la patogenia del insomnio. Asociar en forma repetida experiencias de excitación fisiológica, temor, ansiedad y frustración, conduce a que la cama sirva de una señal aprendida o estímulo condicionado para la excitación, lo cual es incompatible con el inicio y el mantenimiento del sueño.

A fin de eliminar esta respuesta condicionada, se recomienda a los pacientes que se retiren de cama y del dormitorio si no tienen sueño y se sienten tranquilos en otra parte hasta que regrese la sensación de sueño. Asimismo, a la hora de acostarse, se recomienda a los pacientes no ir a la cama a menos que tengan sueño. El uso de la cama y el dormitorio se restringe al sueño y a las relaciones sexuales, lo que significa que se recomienda a los pacientes no hacer otras actividades en la cama, como leer o mirar televisión. Además, se recomienda a los pacientes despertarse a la misma hora

cada mañana los siete días de la semana, y levantarse de la cama al cabo de 10 a 15 minutos después de despertarse.

Restricción del sueño

Otro factor común que contribuye a la presentación y persistencia del insomnio es la tendencia de los pacientes a invertir tiempo excesivo en la cama. A simple vista, esto hace sentido adecuado dado que los pacientes desean “recuperar” el sueño cuando sea posible. Lamentablemente, el tiempo excesivo en la cama da lugar a una estimulación condicionada y a un sueño fragmentado.

A fin de implementar eficazmente esta técnica, los pacientes deben proporcionar por lo menos una semana de diarios de sueño (aunque se prefieren dos semanas). El objetivo es reducir el tiempo que un paciente se la pasa en cama con respecto al tiempo de sueño total informado. Por ejemplo, si el reporte del diario de un paciente indicó un tiempo de sueño total promedio de seis horas pero un tiempo en cama de nueve horas (se acostó a las 9:00 pm y se despertó a las 6:00 am), el nuevo esquema de sueño proporcionaría un tiempo en cama de seis horas (acostarse a media noche y despertarse a las 6:00 am).

Es importante que se recomiende a los pacientes no irse a dormir hasta la nueva hora de cama prescrita y únicamente cuando tenga sueño. Al seleccionar el intervalo de oportunidad de dormir, es importante tomar en cuenta el cronotipo del paciente.

Debido a problemas de seguridad relacionados con la restricción del sueño (por ejemplo, disfunciones cognitivas, conducir somnoliento), se ha utilizado en la literatura un tiempo mínimo en cama de cinco horas⁷⁹. Además, la restricción del sueño puede exacerbar comorbilidades. Por ejemplo, se ha demostrado que la restricción del sueño disminuye umbrales epilépticos, aumenta la sensibilidad al dolor y desencadena manía en pacientes con trastorno bipolar⁸⁰⁻⁸².

Se recomienda a los pacientes llevar diarios de sueño durante todo el tratamiento. Su hora en el esquema de cama debe analizarse en cada sesión de CBT-I subsiguiente, y las sesiones se han de realizar cada una a dos semanas. Los diarios de sueño permiten al profesional clínico calcular su eficiencia de sueño promedio, que es el porcentaje de tiempo que un paciente está dormido, dado su tiempo en la cama. Recomendamos un 85% o más de eficiencia de sueño promedio como un parámetro de “buena” calidad de sueño y cumplir un umbral antes de ajustar la recomendación de tiempo en cama.

Una vez que se establece que la eficiencia de sueño de un paciente es suficientemente elevada, el profesional clínico puede comenzar a aumentar el tiempo en cama, típicamente modificando el horario prescrito durante 15 minutos cada vez y efectuando seguimiento de las mejoras del paciente en la calidad de sueño subjetiva y la somnolencia diurna.

La restricción del sueño suele ser el aspecto de la CBT-I que más sufre por la falta de cumplimiento. En el caso de que un paciente no pueda o no esté dispuesto a cumplir el tiempo en cama prescrito, también se puede utilizar la compresión del sueño. Esta técnica consiste en disminuir lentamente el tiempo en cama en el curso del tiempo, a fin de cumplir el horario original prescrito, y puede ser más agradable para los pacientes, sobre todo para aquellos con ansiedad significativa sobre la pérdida de la oportunidad para dormir más.

Relajación e intención paradójica

Estas técnicas conductuales complementan el control de estímulos y la restricción del sueño al proporcionar al paciente herramien-

mientas para disminuir la estimulación antes de la hora de acostarse y en caso de despertares nocturnos.

Las técnicas de relajación varían, pero suelen incluir respiración diafragmática, tensión y relajación de grupos musculares y posiblemente imaginaciones visuales. La intención paradójica se basa en la idea de que la ansiedad con respecto a quedarse dormido inhibe el inicio del sueño. Al utilizar esta técnica, se les pide a los pacientes que se mantengan despiertos el mayor tiempo posible, lo cual conduce a reducir la ansiedad y al inicio de sueño más fácil.

Componentes cognitivos de CBT-I

Las creencias y los pensamientos de inadaptación en torno al sueño suelen abordarse durante todo el tratamiento. Es importante que un profesional clínico atienda las preocupaciones relacionadas con el sueño, ya que tienden a impulsar conductas inadecuadas que perpetúan el insomnio. Expectativas no realistas sobre el sueño y pensamientos catastróficos en torno a las consecuencias de la pérdida de sueño son algunas de tales preocupaciones.

Una técnica para contrarrestar pensamientos catastróficos es analizar la evidencia de la experiencia del paciente. Por ejemplo, si un paciente tiene la creencia de que una noche de sueño deficiente lo dejará imposibilitado para ser eficiente en su trabajo, un profesional clínico podría ayudarlo a identificar casos en los que puede funcionar de manera eficiente pese a una noche de sueño deficiente. Asimismo, puede ser útil proporcionar a los pacientes herramientas para reducir la preocupación a la hora de acostarse.

Otra técnica, conocida como ejercicio de preocupación constructiva, consiste en que los pacientes hagan una lista de los tres o más problemas al anochecer que consideran que probablemente los mantenga despiertos por la noche. Para cada problema, los pacientes enumeran el siguiente paso hacia una solución. El ejercicio se dobla y se retira y, si los pacientes despiertan durante la noche, ellos mismos recuerdan que ya han tomado el paso necesario para resolver ese problema “en el mejor momento en que pueden resolverlo” (es decir, no a mitad de la noche).

Evidencia de eficacia de CBT-I

Varias revisiones metanalíticas respaldan la eficacia de la CBT-I en comparación con condiciones de control activo y tratamiento habitual^{68-70, 72,78-81}. En un metanálisis reciente, van Straten et al⁶⁹ combinaron datos de 87 estudios aleatorizados controlados en que se utilizó por lo menos un componente de CBT-I, que incluyeron 3.724 pacientes y 2.579 controles no tratados. Los efectos más potentes fueron mejoría en los síntomas de insomnio, según se determinó utilizando el Índice de Gravedad del Insomnio (g de Hedges=0,98), eficiencia del sueño (g =0,71), despertar después del inicio del sueño (g =0,63), latencia de inicio del sueño (g =0,57) y calidad subjetiva del sueño (g =0,40). Se observó un efecto pequeño para cambios en el sueño total (g =0,16).

Además, datos indican que la CBT-I es eficaz en individuos con comorbilidades psiquiátricas y físicas⁶⁰, y se ha acumulado evidencia de que puede tener efectos positivos en desenlaces comórbidos^{82,83}. Los beneficios de la CBT-I son más fuertes para comorbilidades psiquiátricas y físicas⁷⁰.

Se ha administrado CBT-I utilizando diversos formatos diferentes, que consisten en individual, en persona, en grupo y terapia administrada por medios digitales. Además, se han producido

manuales, libros y videos de autoayuda, que permiten a los pacientes llevar a cabo el tratamiento por sí mismos. En general, todas las modalidades son eficaces, aunque hay ciertos indicios que indican que el tratamiento en persona funciona mejor que el de autoayuda. La CBT-I administrada por medios digitales al parecer produce efectos equivalentes al tratamiento en persona^{84,85}. Sin embargo, es probable que se pueda necesitar supervisión en persona para casos más complicados⁸⁶.

Tratamiento farmacológico

Diversos medicamentos de diferentes clases han sido objeto de estudios aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo. En las Tablas 1 y 2 se muestran aquellos para los cuales se ha informado un efecto terapéutico estadísticamente significativo en comparación con placebo. Además, se cuenta con diversos medicamentos que se suelen utilizar para tratar el insomnio y que no han demostrado eficacia al menos en un estudio aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo. Éstos se presentan en la Tabla 3.

En esta sección analizamos las características de todos los fármacos (benzodiazepinas, “fármacos z”, agonistas de receptores de melatonina, antagonistas selectivos de histamina H1, antagonistas de orexina, antidepresivos, antipsicóticos, anticonvulsivos y anti-histamínicos no selectivos) y se presenta la evidencia disponible sobre su eficacia y tolerabilidad como base para la toma de decisiones clínicas.

Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas son un grupo de compuestos con una estructura química similar. Su efecto intensificador del sueño es resultado de la modulación alostérica positiva del receptor de ácido gamma-aminobutírico (GABA) de tipo A^{138,139}. Estos compuestos ejercen esta modulación al unirse a un sitio específico en el complejo del receptor GABA-A (designado como el sitio de fijación de la benzodiazepina), modificando con ello la configuración de las proteínas componentes del receptor, lo cual conduce a una inhibición intensificada que ocurre cuando GABA se une a estos receptores^{140,141}. Esta inhibición acentuada se asocia a una amplia gama de efectos clínicos dependiente de la dosis, tales como sedación, reducción de ansiedad, inhibición de convulsiones y relajación muscular^{139,140,142}.

De los medicamentos benzodiazepínicos, se ha demostrado que triazolam, flurazepam, temazepam, quazepam y estazolam tienen efectos terapéuticos en el inicio y el mantenimiento del sueño en estudios a doble ciego controlados con placebo en adultos más jóvenes (Tabla 1). En adultos de edad más avanzada, triazolam y flurazepam han tenido efectos terapéuticos sobre inicio y mantenimiento del sueño en estudios a doble ciego, controlados con placebo, mientras que se ha demostrado que temazepam tiene efectos terapéuticos únicamente sobre el mantenimiento del sueño (Tabla 2).

Durante muchos años el punto de vista prevaleciente sobre estos medicamentos, y otros que se utilizan para tratar el insomnio en general, era que inevitablemente se asociaban a tolerancia (es decir, pérdida del beneficio terapéutico con el tiempo) y dependencia (es decir, síntomas de abstinencia una vez que se suspendían) cuando se utilizaban por la noche en forma prolongada¹⁴³. Hasta hace relativamente poco tiempo, se contaba con escasos datos para

Tabla 1 Estudios a doble ciego controlados con placebo que demuestran eficacia en el tratamiento de adultos más jóvenes con insomnio

Medicamento	Clase	Eficacia para el inicio del sueño		Eficacia para mantenimiento del sueño		Principales efectos adversos
		Dosis (mg)	N	Dosis (mg)	N	
Triazolam	BDZ	0.25 ⁸⁷	1,507	0.589	277	Sedación dependiente de dosis, alteración psicomotriz, potencial de abuso
		0.25 ⁸⁸	83			
		0.5 ⁸⁹	277			
Flurazepam	BDZ	30 ⁹⁰	60	30 ⁹¹	157	Sedación dependiente de dosis, alteración psicomotriz, potencial de abuso
		30 ⁹¹	157			
Estazolam	BDZ	2 ⁹¹	148	2 ⁹¹	148	Sedación dependiente de dosis, alteración psicomotriz, potencial de abuso
		1-2 ⁹²	379			
Quazepam	BDZ	30 ⁹⁴	57	30 ⁹⁴	57	Sedación dependiente de dosis, alteración psicomotriz, potencial de abuso
Temazepam	BDZ	30 ⁹⁵	75	30 ⁹⁵	75	Sedación dependiente de dosis, alteración psicomotriz, potencial de abuso
Zolpidem	Fármaco z	10 ⁹⁶	75	10 ¹⁰⁰	199	Sedación dependiente de dosis, alteración psicomotriz, potencial de abuso
		10 ⁹⁷	203			
		10 ⁹⁸	615			
		10 ⁹⁹	163			
		10 ¹⁰⁰	19			
Zolpidem (liberación prolongada)	Fármaco z	12.5 ¹⁰¹	212	12.5 ¹⁰¹	212	Sedación dependiente de dosis, alteración psicomotriz, potencial de abuso
		12.5 ¹⁰¹	1,025			
Zolpidem (sublingual)	Fármaco z			3.5 ¹⁰³	295	Sedación dependiente de dosis, alteración psicomotriz, potencial de abuso
Zaleplón	Fármaco z	10 ¹⁰⁴	113			Sedación dependiente de dosis, alteración psicomotriz, potencial de abuso
		10-20 ⁸⁸	83			
		10-20 ⁹⁸	615			
Zopiclona	Fármaco z	7.5 ¹⁰⁵	25	7.5 ¹⁰⁵	25	Sabor amargo, sedación dependiente de dosis, alteración psicomotriz, potencial de abuso
		7.5 ⁸⁸	1,507			
Eszopiclona	Fármaco z	3 ¹⁰⁶	788	3 ¹⁰⁶	788	Sabor amargo, sedación dependiente de dosis, alteración psicomotriz, potencial de abuso
		3 ¹⁰⁷	830			
		2-3 ¹⁰⁸	308			
Ramelteón	Agonista de MT1/MT2	4-32 ¹⁰⁹	107			
		8-32 ¹¹⁰	65			
		8 ¹¹¹	451			
		4-16 ¹¹²	190			
		8-16 ¹¹³	405			
Doxepina	Agonista de H1	6 ¹¹⁴	67	1,3,6 ¹¹⁴	67	Sedación
				25-50 ¹¹⁵	47	
				6 ¹¹⁶	254	
				3-6 ¹¹⁷	221	
Suvorexant	Antagonista de orexina	20-40 ¹¹⁸	1,211	20-40 ¹¹⁸	1,211	Sedación, probable potencial de abuso
		10-80 ¹¹⁹	591			
		40 ¹²⁰	380			

BDZ, benzodiazepina

Tabla 2 Estudios a doble ciego controlados con placebo que demuestran eficacia en el tratamiento de adultos mayores con insomnio

Medicamento	Clase	Eficacia para el inicio del sueño		Eficacia para mantenimiento del sueño		Principales efectos adversos
		Dosis (mg)	N	Dosis (mg)	N	
Triazolam	BDZ	0.25 ¹²¹	32	0.125 ¹²⁵	22	Sedación dependiente de dosis, alteración psicomotriz, potencial de abuso
		0.25 ¹²²	41	0.25 ¹²²	41	
		0.25-0.50 ¹²³	27	0.4-0.8 ¹²⁴	25	
		0.4-0.8 ¹²⁴	25			
		0.125 ¹²⁵	22			
Flurazepam	BDZ	15 ¹²²	41	30 ¹²⁴	25	Sedación dependiente de dosis, alteración psicomotriz, potencial de abuso
		30 ¹²⁴	25			
Temazepam	BDZ			7.5-30 ¹²⁶	40	Sedación dependiente de dosis, alteración psicomotriz, potencial de abuso
Zolpidem	Fármaco a	5 ¹²⁷	549			Sedación, alteración psicomotriz, potencial de abuso
Zolpidem (liberación prolongada)	Fármaco z	6.5 ¹²⁸	205	6.5 ¹²⁸	205	Sedación, alteración psicomotriz, potencial de abuso
Zaleplón	Fármaco z	5-10 ¹²⁹	422			Sedación dependiente de dosis, alteración psicomotriz, potencial de abuso
		5-10 ¹²⁷	549			
Zopiclona	Fármaco z	5-7.5 ¹²¹	48	5-7.5 ¹²¹	48	Sabor amargo, sedación dependiente de dosis, alteración psicomotriz, potencial de abuso
Eszopiclona	Fármaco z	2 ¹³⁰	231	2 ¹³⁰	231	Sabor amargo, sedación dependiente de dosis, alteración psicomotriz, potencial de abuso
		2 ¹³¹	264	2 ¹³¹	264	
		2 ¹³²	388	2 ¹³²	388	
Ramelteón	Agonista MT1/MT2	8 ¹³³	829			
		8 ¹³⁴	100			
Doxepina	Antagonista selectivo de H1			3-6 ¹³⁵	76	
				1-3 ¹³⁶	240	
Suvorexant	Antagonista de orexina	15 ¹³⁷	520	15 ¹³⁷	520	Sedación, probable potencial de abuso
		30 ¹²⁰	319	30 ¹²⁰	319	
		15-30 ¹³⁷	819	15-30 ¹³⁷	819	

BDZ, benzodiazepina

realmente evaluar si este era el caso²⁵. A medida que se ha contado con datos, ha resultado claro que la tolerancia y la dependencia no siempre ocurren y no son características de la farmacoterapia prolongada del insomnio.

Sin embargo, solo se dispone de datos sobre el tratamiento a largo plazo para algunos medicamentos, y la información disponible deja abierta la posibilidad de que ocurra dependencia en algunas personas²⁵. Esta limitación es muy notable para las benzodiazepinas. El estudio del tratamiento nocturno más prolongado sobre una benzodiazepina fue un estudio de ocho semanas de temazepam, en el que no se observó dependencia¹²⁶. Se llevaron a cabo estudios de dos a cuatro semanas de duración con triazolam (tres estudios) y flurazepam (un estudio), sin evidencia de que ocurriese dependencia^{87,121,122}.

Los efectos adversos de las benzodiazepinas son dependientes de la dosis y reflejan su amplia actividad inhibitoria del sistema nervioso central. Estos consisten en sedación, alteración psicomotriz y potencial de abuso por un pequeño subgrupo de la población¹⁴³. Los efectos ansiolíticos y miorelajantes pueden ser útiles en personas con ansiedad o dolor concomitantes.

Entre las opciones disponibles, estos agentes farmacológicos son relativamente eficaces para tratar problemas de inicio del sueño y, en consecuencia, pueden requerirse en algunos individuos con este tipo de problema de sueño. La única contraindicación relativa para su uso es un antecedente de abuso de múltiples sustancias o una predisposición específica al abuso de benzodiazepina.

Tabla 3 Medicamentos utilizados para tratar el insomnio sin eficacia demostrada en por lo menos un estudio a doble ciego controlado con placebo en insomnio

Medicación	Indicación aprobada por la FDA	Efectos secundarios principales documentados
Trazodona	Trastorno depresivo mayor	Sedación, somnolencia, cefalea, sequedad de boca, visión borrosa, hipotensión ortostática, priapismo
Mirtazapina	Trastorno depresivo mayor	Sedación, sequedad de boca, aumento del apetito/aumento de peso, estreñimiento
Amitriptilina	Trastorno depresivo mayor	Sedación, somnolencia, aumento de peso, sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento, retención urinaria
Gabapentina	Convulsiones parciales, dolor	Sedación, somnolencia, ataxia, diplopía
Pregabalina	Fibromialgia, dolor, convulsiones parciales	Sedación, somnolencia, sequedad de boca, alteración cognitiva, aumento del apetito, efectos de suspensión
Quetiapina	Esquizofrenia, manía, trastorno depresivo mayor	Sedación, hipotensión ortostática, sequedad de boca, taquicardia, aumento del apetito/aumento de peso
Olanzapina	Esquizofrenia, manía	Sedación, agitación, somnolencia, estreñimiento, hipotensión ortostática, acatisia, aumento de peso, mayor incidencia de eventos cerebrovasculares en pacientes con demencia
Difenhidramina	Antihistamínico de venta sin receta	Sedación, mareo, sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento, retención urinaria
Doxilamina	Antihistamínico de venta sin receta	Sedación, mareo, sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento, retención urinaria
Melatonina	Hormona de venta sin receta	Cefalea, sedación

FDA, US Food and Drug Administration

“Fármacos z”

Estos agentes farmacológicos son un grupo no relacionado de compuestos que actúan mediante el mismo mecanismo que las benzodiazepinas, pero no tienen la misma estructura química que la benzodiazepina¹³⁸⁻¹⁴². Se dispone de alguna evidencia de que pueden diferir un poco de las benzodiazepinas por cuanto su acción está relativamente restringida a subgrupos de receptores GABA-A. En consecuencia, pueden tener efectos clínicos menos amplios^{25,138-142}.

Estudios a doble ciego, controlados con placebo demuestran la eficacia de zaleplón para el inicio del sueño, y de zolpidem, de liberación prolongada, zopiclona y eszopiclona (el isómero S de zopiclona) para el inicio y mantenimiento del sueño en adultos más jóvenes y mayores. Zolpidem tiene una eficacia documentada para problemas de inicio y mantenimiento del sueño en adultos más jóvenes, pero para problemas de inicio del sueño únicamente en adultos mayores (Tablas 1 y 2).

Se dispone de más datos sobre tratamiento a largo plazo para los “fármacos z” que para benzodiazepinas. Se ha demostrado la eficacia sostenida de eszopiclona y zolpidem en estudios de administración nocturna hasta de un año de duración sin ningún indicio de que ocurra dependencia, ni se observó dependencia en un estudio de seis meses de tratamiento no nocturno de zolpidem de liberación prolongada^{101,106,107}.

Los posibles efectos adversos de los “fármacos z” son los mismos que para las benzodiazepinas. Debido a los efectos relativamente más reducidos de algunos de estos compuestos farmacológicos, es posible que no sean tan útiles como las benzodiazepinas para resolver la ansiedad o el dolor concomitantes. Esto parece

ocurrir con zolpidem. Sin embargo, eszopiclona y zolpidem de liberación prolongada han tenido efectos terapéuticos sobre dolor, ansiedad y depresión concomitantes a insomnio¹⁴⁴⁻¹⁵¹.

Al igual que las benzodiazepinas, estos compuestos son relativamente más eficaces que otras opciones en el tratamiento de problemas con mantenimiento del sueño, y pueden ser problemáticos en personas predisuestas al abuso de sustancias.

Agonistas de receptor de melatonina

Se dispone de dos agonistas de receptor de melatonina utilizados en el tratamiento del insomnio: melatonina y ramelteón.

Melatonina es una hormona que toman muchos individuos con insomnio. Normalmente es liberada por la glándula pineal durante el periodo oscuro del día. Se une predominantemente a receptores MT1 y MT2, aunque no se ha dilucidado bien el mecanismo mediante el cual esto pudiera mejorar el sueño¹⁵².

No se ha establecido una relación dosis-respuesta clara para el uso de melatonina en el tratamiento del insomnio, y existe cierta evidencia de que la mejora del sueño puede depender del momento del día y puede no ocurrir sino hasta 3-4 horas después de su administración¹⁵³⁻¹⁵⁵.

En un número sustancial de estudios se han evaluado los efectos de diversas dosis, horarios de administración y formulaciones de liberación inmediata y prolongada de melatonina en individuos con problemas de sueño^{156,157}. La evidencia disponible indica que este compuesto tiene un efecto terapéutico claro en individuos con síndrome de fase de sueño tardía, que tiene un perfil de tolerabilidad excelente y que puede haber un efecto terapéutico moderado en la

latencia del inicio del sueño en individuos con insomnio (aunque aún no se ha esclarecido si este efecto tiene importancia clínica). Alguna evidencia preliminar respalda el uso de melatonina para tratar problemas de sueño en niños con trastornos del desarrollo neurológico, en quienes se ha establecido que este compuesto tiene tolerabilidad excelente^{158,163}.

El efecto adverso más común de la melatonina es cefalea, y durante el día puede ocurrir ralentización del tiempo de reacción y sedación. La melatonina está exenta de potencial de abuso, de manera que se puede administrar a individuos propensos a abuso que tienen insomnio. Puesto que es una hormona que regula la función reproductora, cuando se administra en dosis altas puede en teoría alterar la fertilidad. Por consiguiente, se ha recomendado que no la tomen personas que tratan de concebir¹⁶⁴⁻¹⁶⁷.

Al igual que la melatonina, ramelteón es un agonista de receptores MT1 y MT2. Sin embargo, es un agonista considerablemente más potente en estos receptores que melatonina. Estudios a doble ciego, controlados con placebo demuestran la eficacia de ramelteón para el insomnio de inicio del sueño en adultos más jóvenes y mayores (Tablas 1 y 2). Por lo general se ha demostrado la eficacia más con parámetros polisomnográficos que con parámetros auto-notificados de inicio del sueño. Se evaluó el tratamiento nocturno durante seis meses y no se informó evidencia de fenómenos de dependencia¹¹¹.

Ramelteón tiene efectos adversos relativamente benignos, entre los cuales los referidos con más frecuencia son cefalea, sedación, fatiga y náuseas. No tiene potencial de abuso significativo y se podría utilizar para individuos propensos a abuso con problemas de inicio del sueño, aunque en ningún estudio se han evaluado sus efectos terapéuticos en esta población. Debido a su tolerabilidad aceptable, puede considerarse su uso en individuos que solo tienen dificultad para el inicio del sueño.

Antagonistas selectivos de H1

El único antagonista muy selectivo de receptor de histamina H1 que se ha estudiado en forma sistemática es doxepina en el rango de dosis de 3 a 6 miligramos²⁵.

Doxepina, originalmente desarrollada como un antidepresivo en dosis de 75-150 mg/día, tiene un antagonismo H1 como su efecto farmacológico más potente¹⁶⁸. En consecuencia, a medida que se disminuye la dosis, este compuesto se vuelve un antagonista H1 cada vez más específico¹⁶⁸.

Estudios a doble ciego, controlados con placebo llevados a cabo en adultos jóvenes y mayores utilizando criterios de valoración autonotificados y polisomnográficos, demuestran la eficacia de este medicamento para el mantenimiento del sueño en el rango de 3-6 mg (Tablas 1 y 2). Es notable que los efectos terapéuticos al parecer son máximos hacia el final de la noche, sin que aumente la alteración matutina. Por consiguiente, este agente farmacológico al parecer es singularmente adecuado para uso en individuos que se despiertan hacia el final de la noche y que tienen dificultad para volver a dormir. Se han realizado estudios de hasta tres meses de duración de tratamiento nocturno sin que ocurra dependencia¹³⁶.

El efecto adverso más común comunicado en adultos jóvenes es la sedación diurna. Sin embargo, en adultos mayores no se comunicaron efectos adversos con más frecuencia con doxepina en dosis de 3 mg que con placebo. En consecuencia, adultos mayores que se despiertan en la madrugada serían un grupo muy apropiado para tratarse con esta medicación. Asimismo, dado su potente anta-

gonismo H1, la doxepina también podría considerarse para uso en personas con insomnio que ocurre con síntomas de alergia. Puesto que este agente está exento de potencial de abuso, también se podría utilizar en pacientes con problemas de mantenimiento del sueño que son propensos a abuso, aunque no se dispone de datos sobre su empleo en esta población.

Antagonistas de receptor de orexina

Se dio el nombre de “orexinas” a dos péptidos que se descubrieron hace relativamente poco tiempo y que se originan en las neuronas del hipotálamo lateral y que promueven la vigilia y el despertar¹¹⁸⁻¹²⁰. Los agentes farmacológicos que son antagonistas de receptor de orexina promueven el sueño, debido a su capacidad para bloquear el despertar mediado por orexinas.

Suvorexant es un compuesto que bloquea dos tipos de receptores de orexina (orexina A y B) y se ha demostrado en estudios a doble ciego controlados con placebo que tiene efectos terapéuticos sobre el inicio y el mantenimiento del sueño (inclusive en el último tercio de la noche) en pacientes jóvenes y mayores con insomnio, a dosis de 10 a 40 mg (Tablas 1 y 2). Esto incluye un estudio controlado con placebo sobre el tratamiento nocturno durante un año, el cual demostró efectos terapéuticos sostenidos y ningún insomnio de rebote importante al suspenderse¹²⁰.

El efecto adverso de suvorexant que tiene más importancia es la sedación diurna. Estudios disponibles indican que este agente se asocia a cierto potencial de abuso que es aproximadamente equivalente al de zolpidem, de manera que probablemente es mejor evitarlo en personas predispuestas al abuso de sustancias.

Suvorexant es el único agente con efectos terapéuticos en el último tercio de la noche sin que se incremente sustancialmente la sedación matutina que también tiene un efecto terapéutico robusto sobre el inicio del sueño. Por consiguiente, se podría considerar su uso en pacientes con dificultades para iniciar el sueño al igual que en los que se despiertan temprano por la mañana.

Antidepresivos

Se dispone de varios medicamentos originalmente producidos para el tratamiento de trastorno depresivo mayor que se suelen utilizar para tratar el insomnio. Estos agentes farmacológicos pueden producir efectos de intensificación del sueño al bloquear los receptores a neurotransmisores que intensifican el despertar, como noradrenalina, histamina, acetilcolina y serotonina²⁵.

Los antidepresivos que más comúnmente se utilizan para tratar el insomnio son trazodona, 50 a 150 mg, doxepina, 10 a 75 mg, mirtazapina, 15 mg, y amitriptilina, 10 a 100 mg²⁵. De estos compuestos, solo doxepina en dosis de 25-50 mg se ha demostrado que tiene efectos terapéuticos en pacientes con insomnio en por lo menos un estudio aleatorizado controlado con placebo a doble ciego, y este estudio fue pequeño (N=47) (Tabla 1).

Aunque trazodona se prescribe ampliamente en el tratamiento del insomnio, no se ha observado que tenga efectos terapéuticos en pacientes con insomnio en ningún estudio aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo. Se evaluó en uno de estos estudios en adultos más jóvenes, pero no se observaron efectos significativos en comparación con placebo⁹⁷. Esto no debe interpretarse como evidencia definitiva de que carece de efectos terapéuticos en el insomnio. De hecho, en este estudio se evaluó solo una dosis de

trazodona (50 mg), mientras que desde el punto de vista clínico, se prescribe un rango de dosis de 50 a 150 mg²⁵.

Se dispone de datos sobre la eficacia y efectos secundarios del isómero S de mirtazapina, que en la actualidad no está disponible para prescripción. S-mirtazapina, al igual que doxepina, es un antagonista selectivo de receptores H1 y se ha evaluado en el rango de dosificación muy por debajo de la dosis antidepressiva, en la cual se espera que tenga solo efectos antagonistas de H1 de importancia clínica¹⁶⁹⁻¹⁷¹. Estudios controlados con placebo, aleatorizados, a doble ciego, realizados con este agente farmacológico indican que, al igual que doxepina, tiene efectos robustos sobre el mantenimiento del sueño, con efectos terapéuticos menos acentuados sobre el inicio del sueño¹⁶⁹⁻¹⁷¹.

Los efectos adversos de los antidepressivos utilizados para tratar el insomnio son variables. Todos ellos pueden causar sedación diurna, y la mayoría puede causar hipotensión ortostática. Los antidepressivos tricíclicos doxepina (25-50 mg) y amitriptilina pueden causar sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa, retención urinaria, alteración cognitiva, arritmias y aumento del apetito y del peso corporal²⁵. Los efectos adversos más importantes de mirtazapina tienden a ser sedación y aumento del apetito y del peso corporal. Los efectos adversos más importantes de trazodona comprenden sedación e hipotensión ortostática; también pueden inducir priapismo²⁵.

Puesto que ninguno de estos compuestos tiene potencial de abuso importante, pueden considerarse en personas con predisposición a abuso de sustancias. También puede valorarse su uso en pacientes en quienes fracasa el tratamiento habitual o que tienen trastornos concomitantes como dificultades afectivas, de ansiedad o de dolor, a causa de sus amplios efectos farmacológicos²⁵. Doxepina y amitriptilina se han de utilizar con precaución en individuos propensos a alteración cognitiva, obstrucción urinaria o glaucoma. El uso de todos estos agentes farmacológicos es problemático en pacientes con depresión bipolar, dado el riesgo de desencadenar manía¹⁷².

Antipsicóticos

Los antipsicóticos son un grupo de medicamentos desarrollados para el tratamiento de trastornos psicóticos que a veces se utilizan en la práctica clínica para tratar el insomnio, por lo general a una dosis inferior que es la que se suele utilizar para tratar a individuos con psicosis²⁵. Estos compuestos pueden tener efectos terapéuticos en el insomnio debido a su amplio antagonismo de receptores de neurotransmisores que promueven el despertar, como los receptores de dopamina, histamina, serotonina, colinérgicos y adrenérgicos.

Los medicamentos antipsicóticos utilizados con más frecuencia para tratar el insomnio en el ejercicio clínico son quetiapina, 25-250 mg, y olanzapina, 2,5-20 mg. No se cuenta con estudios rigurosos a doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo que demuestren la eficacia de alguna medicación antipsicótica para el tratamiento del insomnio.

Se han realizado algunos estudios pequeños de quetiapina. Se informó que este compuesto farmacológico mejora el tiempo de despertar después del inicio del sueño en comparación con el sueño en un estudio de 20 pacientes con trastorno por uso de alcohol en fase de restablecimiento y alteración del sueño¹⁷³. Asimismo, se llevó a cabo un estudio a doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de quetiapina, 25 mg, en 13 pacientes con insomnio primario y demostró una ventaja de quetiapina sobre la latencia

del sueño y el tiempo de sueño total, aunque ninguno alcanzó la significancia estadística¹⁷⁴.

Los efectos secundarios primarios de estos compuestos son sedación, hipotensión ortostática, sequedad de boca, taquicardia, aumento del apetito y del peso, agitación, mareos, estreñimiento y acatisia. Más problemáticos, aunque mucho menos frecuente es el riesgo de discinesia tardía. El incremento del riesgo de episodios cerebrovasculares en pacientes con demencia también se ha de tomar en cuenta.

Dado que estos agentes farmacológicos no están exentos de potencial de abuso, se pueden considerar para utilizar en personas que son propensas a abuso. Sin embargo, son más adecuados para el insomnio que ocurre en pacientes con psicosis o trastorno bipolar.

Estos compuestos se han de utilizar con precaución en quienes tienen demencia, hipotensión o riesgo de infarto de miocardio, glaucoma de ángulo cerrado, estreñimiento o retención urinaria.

Antihistamínicos no selectivos

Los antihistamínicos no selectivos que se suelen utilizar para tratar el insomnio son difenhidramina y doxilamina, que son componentes de muchos tratamientos para insomnio de venta sin receta. Estos dos agentes tienen, además de antagonismo con H1, antagonismo colinérgico muscarínico M1 clínicamente relevante.

Se dispone de muy escasos datos que establezcan la eficacia de estos fármacos para el insomnio. En un estudio cruzado controlado con placebo en 20 pacientes de edad avanzada con insomnio primario se comunicó un efecto terapéutico de difenhidramina en dosis de 50 mg sobre el número de despertares comunicado por paciente, pero no sobre calidad del sueño, tiempo de sueño total o latencia de inicio del sueño¹⁷⁵. También se evaluó difenhidramina, 25 mg, en un estudio con grupo paralelo junto con una combinación de valeriana y lúpulo en 184 pacientes con insomnio, y se observó que tiene un efecto importante frente a placebo en la eficiencia del sueño referida por paciente, pero no en la latencia de inicio del sueño informada por paciente o polisomnográfica, tiempo total de sueño o eficiencia de sueño polisomnográfica¹⁷⁶.

Los efectos adversos más importantes de estos medicamentos son sedación, somnolencia, alteración psicomotriz, alteración cognitiva, sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento, retención urinaria y aumento de peso. Efectos secundarios menos frecuentes de difenhidramina son agitación e insomnio, mientras que doxilamina se ha vinculado con coma y rabdomiólisis en informes de caso¹⁷⁷.

Puesto que estos agentes farmacológicos no tienen un potencial de abuso importante, en teoría, pueden considerarse para uso en pacientes con insomnio propensos a abuso de sustancias. Son más adecuados para utilizarse en personas con insomnio que ocurre en el contexto de síntomas de alergia o infecciones respiratorias altas. Es mejor evitarlos en individuos con glaucoma de ángulo cerrado, disminución de la motilidad gastrointestinal, retención urinaria, asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Anticonvulsivos

Algunos compuestos farmacológicos originalmente desarrollados para tratar convulsiones a veces se utilizan en el tratamiento del insomnio. Ellos son gabapentina y pregabalina, cuyos efectos terapéuticos potenciales en el insomnio se atribuyen a una menor

liberación de glutamato y noradrenalina a través de la unión a la subunidad alfa-2-delta de los canales de calcio controlados con voltaje y de tipo N^{178,179}.

No se dispone de estudios a doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo en que se evalúe la eficacia de estos compuestos en pacientes con insomnio. Se llevaron a cabo dos estudios a doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo para evaluar los efectos de gabapentina 250-500 mg sobre el trastorno del sueño provocado por acostarse cinco horas antes de lo habitual (modelo de avance de fase de cinco horas). Los investigadores informaron que este compuesto mejoraba significativamente el tiempo de despertar comunicado por el paciente y polisomnográfico después del inicio del sueño y el tiempo de sueño total en comparación con placebo, pero no la latencia de inicio de sueño^{180,181}.

También se han comunicado efectos terapéuticos de gabapentina y pregabalina en la alteración del sueño en estudio de pacientes con dolor, síndrome de piernas inquietas, trastorno por ansiedad generalizada y epilepsia¹⁸²⁻¹⁸⁵.

Los efectos secundarios más importantes de gabapentina son sedación, somnolencia, ataxia y diplopía, mientras que los efectos adversos más importantes de pregabalina fueron sedación, somnolencia, sequedad de boca, alteración cognitiva y aumento del apetito. Pregabalina al parecer tiene algún potencial de abuso, pero no ocurre así con gabapentina¹⁸⁶.

Estos compuestos se han de considerar para uso en insomnio que ocurre en pacientes con dolor, convulsiones parciales o síndrome de piernas inquietas. Hay alguna evidencia que respalda el uso de pregabalina para tratar el insomnio que ocurre en personas con trastorno por consumo de alcohol^{187,188}. Estos dos mecanismos se han de evitar en pacientes con alteraciones de la función renal.

NECESIDADES INSATISFECHAS

El insomnio es un trastorno común y a menudo debilitante que conlleva consecuencias adversas importantes para la salud y el bienestar físicos. Por fortuna, se dispone de tratamientos conductuales y farmacológicos para tratar este trastorno. En este artículo revisamos la base de evidencia para tales tratamientos con el fin de proporcionar un recurso para médicos, con la esperanza de que esto mejore el manejo clínico del insomnio. Sin embargo, nuestro análisis también ilustra que hay una serie de lagunas importantes en la investigación realizada hasta la fecha.

Carecemos de información sobre los efectos específicos de los diversos componentes de CBT-I lo cual podría permitir mayor eficiencia y adaptación del tratamiento. Aunque metanálisis demuestran la utilidad de CBT-I, también señalan una heterogeneidad importante. La variabilidad en los componentes de CBT-I entre los estudios dificulta establecer cuáles aspectos son los más determinantes de los beneficios observados. Por consiguiente, existe la necesidad de estudios dirigidos a obtener esta información.

Hay también una serie de lagunas clave relacionadas con la farmacoterapia. La más destacada es que carecemos de algún estudio a doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado, que demuestre la eficiencia de algún tratamiento farmacológico para el insomnio en pacientes pediátricos o adolescentes. Hay claramente una necesidad urgente de llevar a cabo estos estudios para que sirvan de guía para el ejercicio clínico eficiente en individuos más jóvenes con insomnio.

Otra brecha en la investigación de la farmacoterapia en el insomnio es que no contamos con estudios rigurosos, a doble

ciego, controlados con placebo, de diversos agentes que se suelen utilizar para tratar este trastorno en la práctica clínica. Esto incluye compuestos como trazodona, quetiapina y gabapentina. Sería muy útil para los profesionales clínicos que tienden a prescribir estos medicamentos que contaran con datos que definan sus riesgos y beneficios y que les sirva de guía para su toma de decisiones clínicas.

También carecemos de estudios sobre el tratamiento farmacológico del insomnio en el contexto de varios trastornos clave en los que este tratamiento con mucha frecuencia es necesario, como demencia, trastorno cognitivo leve y trastornos por uso de sustancias.

Una brecha decisiva final en nuestra base de conocimientos que se reflejó en nuestro análisis es que carecemos de investigación que guíe la personalización del tratamiento. En la gran mayoría de los estudios realizados se evalúa una sola terapia frente a un placebo u otra intervención de control. Se necesitan más estudios que comparen tratamientos eficaces y que se dirijan a igualar de manera óptima tratamientos con tipos de pacientes específicos, de manera que podamos avanzar a una mayor personalización en la práctica clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association, 2013.
2. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
3. Ohayon MM, Reynolds CF. Epidemiological and clinical relevance of insomnia diagnosis algorithms according to the DSM-IV and the International Classification of Sleep Disorders (ICSD). *Sleep Med* 2009;10:952-60.
4. Roth T, Couluovrat C, Hajak G et al. Prevalence and perceived health associated with insomnia based on DSM-IV-TR; International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, tenth revision; and Research Diagnostic Criteria/International Classification of Sleep Disorders. *Biol Psychiatry* 2011;69:592-600.
5. Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev* 2002;6:97-111.
6. Morin CM, LeBlanc M, Bélanger L et al. Prevalence of insomnia and its treatment in Canada. *Can J Psychiatry* 2011;56:540-8.
7. Pearson NJ, Johnson LL, Nahin RL. Insomnia, trouble sleeping, and complementary and alternative medicine: analysis of the 2002 National Health Interview Survey data. *Arch Intern Med* 2006;166:1775-82.
8. Roth T, Jaeger S, Jin R et al. Sleep problems, comorbid mental disorders, and role functioning in the National Comorbidity Survey Replication. *Biol Psychiatry* 2006;60:1364-71.
9. Sarsour K, Morin CM, Foley K et al. Association of insomnia severity and comorbid medical and psychiatric disorders in a health plan-based sample: insomnia severity and comorbidities. *Sleep Med* 2010;11:69-74.
10. Budhiraja R, Roth T, Hudgel DW et al. Prevalence and polysomnographic correlates of insomnia comorbid with medical disorders. *Sleep* 2011;34:859-67.
11. Baglioni C, Battagliese G, Feige B et al. Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *J Affect Disord* 2011;135:10-9.
12. Breslau N, Roth T, Rosenthal L et al. Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults. *Biol Psychiatry* 1996;39:411-8.
13. Drake CL, Pillai V, Roth T. Stress and sleep reactivity: a prospective investigation of the stress diathesis model of insomnia. *Sleep* 2014;37:1295-304.
14. Johnson EO, Chilcoat HD, Breslau N. Trouble sleeping and anxiety/depression in childhood. *Psychiatry Res* 2000;94:93-102.
15. Johnson EO, Roth T, Breslau N. The association of insomnia with anxiety disorders and depression: exploration of the direction of risk. *J Psychiatr Res* 2006;40:700-8.
16. Pigeon WR, Pinquart M, Conner K. Meta-analysis of sleep disturbance and suicidal thoughts and behaviors. *J Clin Psychiatry* 2012;73:e1160-7.
17. Vgontzas AN, Liao D, Bixler EO et al. Insomnia with objective short sleep duration i 18. Fernandez-Mendoza J, Vgontzas AN, Liao D et al. Insomnia

- with objective short sleep duration and incident hypertension: the Penn State Cohort. *Hypertension* 2012;60:929-35.
19. Parthasarathy S, Vasquez MM, Halonen M et al. Persistent insomnia is associated with mortality risk. *Am J Med* 2015;128:268-75.
 20. Kessler RC, Berglund PA, Coulouvrat C et al. Insomnia, comorbidity, and risk of injury among insured Americans: results from the America Insomnia Survey. *Sleep* 2012;35:825-34.
 21. Koski K, Luukinen H, Laippala P et al. Risk factors for major injurious falls among the home dwelling elderly by functional abilities. A prospective population-based study. *Gerontology* 1998;44:232-8.
 22. Avidan AY, Fries BE, James ML et al. Insomnia and hypnotic use, recorded in the minimum data set, as predictors of falls and hip fractures in Michigan nursing homes. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:955-62.
 23. Stone KL, Blackwell TL, Ancoli-Israel S et al. Sleep disturbances and risk of falls in older community-dwelling men: the outcomes of Sleep Disorders in Older Men (MrOS Sleep) Study. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:299-305.
 24. National Institutes of Health. National Institutes of Health state of the science conference statement on manifestations and management of chronic insomnia in adults, June 13-15, 2005. *Sleep* 2005;28:1049-57.
 25. Krystal AD. A compendium of placebo-controlled trials of the risks/benefits of pharmacological treatments for insomnia: the empirical basis for U.S. clinical practice. *Sleep Med Rev* 2009;13:265-74.
 26. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD et al. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med* 2017;13:307-49.
 27. Miller CB, Espie CA, Epstein DR et al. The evidence base of sleep restriction therapy for treating insomnia disorder. *Sleep Med Rev* 2014;18:415-24.
 28. Morin CM, Bootzin RR, Buysse DJ et al. Psychological and behavioral treatment of insomnia: update of the recent evidence. *Sleep* 2006;29:1398-414.
 29. Matteson-Rusby SE, Pigeon WR, Gehrman P et al. Why treat insomnia? *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2010;12:PCC.08r00743.
 30. Edinger JD, Wyatt JK, Stepanski EJ et al. Testing the reliability and validity of DSM-IV-TR and ICSD-2 insomnia diagnoses. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:992-1002.
 31. Vgontzas AN, Liao D, Pejovic S et al. Insomnia with objective short sleep duration is associated with type 2 diabetes: a population-based study. *Diabetes Care* 2009;32:1980-5.
 32. Fernandez-Mendoza J, Calhoun S, Bixler EO et al. Insomnia with objective short sleep duration is associated with deficits in neuropsychological performance: a general population study. *Sleep* 2010;33:459-65.
 33. Johnson EO. Epidemiology of insomnia: from adolescence to old age. *Sleep Med Clin* 2006;1:305-17.
 34. Mellinger GD, Balter MB, Uhlenhuth EH. Insomnia and its treatment. Prevalence and correlates. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:225-32.
 35. Roth T. Insomnia: definition, prevalence, etiology, and consequences. *J Clin Sleep Med* 2007;3(Suppl.5):S7-10.
 36. Leger D, Guilleminault C, Dreyfus JP et al. Prevalence of insomnia in a survey of 12,778 adults in France. *J Sleep Res* 2000;9:35-42.
 37. Morin CM, Bélanger L, LeBlanc M et al. The natural history of insomnia: a population-based 3-year longitudinal study. *Arch Intern Med* 2009;169:447-53.
 38. Beaulieu-Bonneau S, LeBlanc M, Mérette C et al. Family history of insomnia in a population-based sample. *Sleep* 2007;30:1739-45.
 39. Kim K, Uchiyama M, Okawa M et al. An epidemiological study of insomnia among the Japanese general population. *Sleep* 2000;23:41-7.
 40. Ohayon M. Epidemiological study on insomnia in the general population. *Sleep* 1996;19(Suppl. 3):S7-15.
 41. Bixler EO, Kales A, Soldatos CR et al. Prevalence of sleep disorders in the Los Angeles metropolitan area. *Am J Psychiatry* 1979;136:1257-62.
 42. Maggi S, Langlois JA, Minicuci N et al. Sleep complaints in community-dwelling older persons: prevalence, associated factors, and reported causes. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:161-8.
 43. Foley DJ, Monjan AA, Brown SL et al. Sleep complaints among elderly persons: an epidemiologic study of three communities. *Sleep* 1995;18:425-32.
 44. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA* 1996;276:293-9.
 45. Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? *JAMA* 1989;262:1479-84.
 46. Henderson S, Jorm AF, Scott LR et al. Insomnia in the elderly: its prevalence and correlates in the general population. *Med J Aust* 1995;162:22-4.
 47. Tamura H, Nishida T, Tsuji A et al. Association between excessive use of mobile phone and insomnia and depression among Japanese adolescents. *Int J Environ Res Publ Health* 2017;14:701.
 48. Spielman AJ, Caruso LS, Glovinsky PB. A behavioral-perspective on insomnia treatment. *Psychiatr Clin North Am* 1987;10:541-53.
 49. Brainard GC, Hanifin JP, Greeson JM et al. Action spectrum for melatonin regulation in humans: evidence for a novel circadian photoreceptor. *J Neurosci* 2001;21:6405-12.
 50. Yang C-M, Spielman AJ, Glovinsky P. Nonpharmacologic strategies in the management of insomnia. *Psychiatr Clin North Am* 2006;29:895-919.
 51. Ebben MR, Spielman AJ. Non-pharmacological treatments for insomnia. *J Behav Med* 2009;32:244-54.
 52. Gislason T, Almqvist M. Somatic diseases and sleep complaints. An epidemiological study of 3,201 Swedish men. *Acta Med Scand* 1987;221:475-81.
 53. Stoschitzky K, Sakotnik A, Lercher P et al. Influence of beta-blockers on melatonin release. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:111-5.
 54. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D et al. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med* 2008;4:487-504.
 55. Theorell-Haglow J, Miller CB, Bartlett DJ et al. Gender differences in obstructive sleep apnoea, insomnia and restless legs syndrome in adults - What do we know? A clinical update. *Sleep Med Rev* 2018;38:28-38.
 56. Valipour A, Lothaller H, Rauscher H et al. Gender-related differences in symptoms of patients with suspected breathing disorders in sleep: a clinical population study using the sleep disorders questionnaire. *Sleep* 2007; 30:312-9.
 57. Morgenthaler T, Alessi C, Friedman L et al. Practice parameters for the use of actigraphy in the assessment of sleep and sleep disorders: an update for 2007. *Sleep* 2007;30:519-29.
 58. Hyde M, O'Driscoll DM, Binette S et al. Validation of actigraphy for determining sleep and wake in children with sleep disordered breathing. *J Sleep Res* 2007;16:213-6.
 59. Hedner J, Pillar G, Pittman SD et al. A novel adaptive wrist actigraphy algorithm for sleep-wake assessment in sleep apnea patients. *Sleep* 2004; 27:1560-6.
 60. Martin JL, Hakim AD. Wrist actigraphy. *Chest* 2011;139:1514-27.
 61. Gruwez A, Libert W, Ameye L et al. Reliability of commercially available sleep and activity trackers with manual switch-to-sleep mode activation in free-living healthy individuals. *Int J Med Inform* 2017;102:87-92.
 62. Ko PR, Kientz JA, Choe EK et al. Consumer sleep technologies: a review of the landscape. *J Clin Sleep Med* 2015;11:1455-61.
 63. Krystal AD, Edinger JD, Wohlgenuth WK et al. NREM sleep EEG frequency spectral correlates of sleep complaints in primary insomnia subtypes. *Sleep* 2002;25:630-40.
 64. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991;14:540-5.
 65. Morin CM, Belleville G, Bélanger L et al. The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep* 2011;34:601-8.
 66. Morin CM, Vallières A, Ivers H. Dysfunctional beliefs and attitudes about sleep (DBAS): validation of a brief version (DBAS-16). *Sleep* 2007;30:1547-54.
 67. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatr Res* 1989;28:193-213.
 68. Koffel EA, Koffel JB, Gehrman PR. A meta-analysis of group cognitive behavioral therapy for insomnia. *Sleep Med Rev* 2015;19:6-16.
 69. van Straten A, van der Zweerde T, Kleiboer A et al. Cognitive and behavioral therapies in the treatment of insomnia: a meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2018;38:3-16.
 70. Wu JQ, Appleman ER, Salazar RD et al. Cognitive behavioral therapy for insomnia comorbid with psychiatric and medical conditions: a metaanalysis. *JAMA Intern Med* 2015;175:1461-72.
 71. Irwin MR, Cole JC, Nicassio PM. Comparative meta-analysis of behavioral interventions for insomnia and their efficacy in middle-aged adults and in older adults 55+ years of age. *Health Psychol* 2006;25:3-14.
 72. Smith MT, Perlis ML, Park A et al. Comparative meta-analysis of pharmacotherapy and behavior therapy for persistent insomnia. *Am J Psychiatry* 2002;159:5-11.
 73. Seyffert M, Lagisetty P, Landgraf J et al. Internet-delivered cognitive behavioral therapy to treat insomnia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016;11:e0149139.
 74. Qaseem A, Kansagara D, Forcica MA et al. Management of chronic insomnia disorder in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2016;165:125-33.
 75. Manber R, Carney C. Treatment plans and interventions for insomnia: a case formulation approach. New York: Guilford, 2015.
 76. Edinger J, Carney C. Overcoming insomnia: a cognitive-behavioral therapy approach. Oxford: Oxford University Press, 2015.

77. Edinger JD, Wohlgenuth WK, Radtke RA et al. Cognitive behavioral therapy for treatment of chronic primary insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1856-64.
78. Haack M, Scott-Sutherland J, Santangelo G et al. Pain sensitivity and modulation in primary insomnia. *Eur J Pain* 2012;16:522-33.
79. Colombo C, Benedetti F, Barbini B et al. Rate of switch from depression into mania after therapeutic sleep deprivation in bipolar depression. *Psychiatry Res* 1999;86:267-70.
80. Trauer JM, Qian MY, Doyle JS et al. Cognitive behavioral therapy for chronic insomnia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 163; 191-204.
81. Geiger-Brown JM, Rogers VE, Liu W et al. Cognitive behavioral therapy in persons with comorbid insomnia: a meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2015;23:54-67.
82. Ho FY, Chan CS, Tang KN. Cognitive-behavioral therapy for sleep disturbances in treating posttraumatic stress disorder symptoms: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Psychol Rev* 2016;43:90-102.
83. Belleville G, Cousineau H, Levrier K et al. Meta-analytic review of the impact of cognitive-behavior therapy for insomnia on concomitant anxiety. *Clin Psychol Rev* 2011;31:638-52.
84. Ye YY, Zhang YF, Chen J et al. Internet-based cognitive behavioral therapy for insomnia (ICBT-I) improves comorbid anxiety and depression – a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2015;10:e0142258.
85. Espie CA, Emsley R, Kyle SD et al. Effect of digital cognitive behavioral therapy for insomnia on health, psychological well-being and sleep-related quality of life: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2019;76:21-30.
86. Krystal AD, Prather AA. Should internet cognitive behavioral therapy for insomnia be the primary treatment option for insomnia?: Toward getting more SHUTi. *JAMA Psychiatry* 2017;74:15-6.
87. Hajak G, Clarenbach P, Fischer W et al. Zopiclone improves sleep quality and daytime well-being in insomniac patients: comparison with triazolam, flunitrazepam and placebo. *Int Clin Psychopharmacol* 1994;9:251-61.
88. Drake CL, Roehrs TA, Mangano RM et al. Dose-response effects of zaleplon as compared with triazolam (0.25 mg) and placebo in chronic primary insomnia. *Hum Psychopharmacol* 2000;15:595-604.
89. Fabre LF Jr, Brachfeld J, Meyer LR et al. Multi-clinic double-blind comparison of triazolam (Halcion) and placebo administered for 14 consecutive nights in outpatients with insomnia. *J Clin Psychiatry* 1978;39:679-82.
90. Nair NP, Schwartz G, Dimitri R et al. A dose-range finding study of zopiclone in insomniac patients. *Int Clin Psychopharmacol* 1990;5(Suppl. 2):1-10.
91. Scharf MB, Roth PB, Dominguez RA et al. Estazolam and flurazepam: a multicenter, placebo-controlled comparative study in outpatients with insomnia. *J Clin Pharmacol* 1990;30:461-7.
92. Walsh JK, Targum SD, Pegram V. A multi-center clinical investigation of estazolam: short-term efficacy. *Curr Ther Res* 1984;36:866-74.
93. Roehrs T, Zorick F, Lord N et al. Dose-related effects of estazolam on sleep of patients with insomnia. *J Clin Psychopharmacol* 1983;3:152-6.
94. Aden GC, Thatcher C. Quazepam in the short-term treatment of insomnia in outpatients. *J Clin Psychiatry* 1983;44:454-6.
95. Fillingim JM. Double-blind evaluation of the efficacy and safety of temazepam in outpatients with insomnia. *Br J Clin Pharmacol* 1979;8:73S-7.
96. Scharf MB, Roth T, Vogel GW et al. A multicenter, placebo-controlled study evaluating zolpidem in the treatment of chronic insomnia. *J Clin Psychiatry* 1994;55:192-9.
97. Walsh JK, Erman M, Erwin CW et al. Subjective hypnotic efficacy of trazodone and zolpidem in DSM-III-R primary insomnia. *Hum Psychopharmacol* 1998;13:191-8.
98. Elie R, Ruther E, Farr I et al. Sleep latency is shortened during 4 weeks of treatment with zaleplon, a novel nonbenzodiazepine hypnotic. Zaleplon Clinical Study Group. *J Clin Psychiatry* 1999;60:536-44.
99. Walsh JK, Roth T, Randazzo A et al. Eight weeks of non-nightly use of zolpidem for primary insomnia. *Sleep* 2000;23:1087-96.
100. Perlis ML, McCall WV, Krystal AD et al. Long-term, non-nightly administration of zolpidem in the treatment of patients with primary insomnia. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1128-37.
101. Roth T, Soubbrane C, Titeux L et al. Zoladul Study Group. Efficacy and safety of zolpidem-MR: a double-blind, placebo-controlled study in adults with primary insomnia. *Sleep Med* 2006;7:397-406.
102. Krystal AD, Erman M, Zammit GK et al. Long-term efficacy and safety of zolpidem extended-release 12.5 mg, administered 3 to 7 nights per week for 24 weeks, in patients with chronic primary insomnia: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study. *Sleep* 2008;31:79-90.
103. Roth T, Krystal A, Steinberg FJ et al. Novel sublingual low-dose zolpidem tablet reduces latency to sleep onset following spontaneous middle-of-the-night awakening in insomnia in a randomized, double-blind, placebo-controlled, outpatient study. *Sleep* 2013;36:189-96.
104. Walsh JK, Vogel GW, Scharf M et al. A five week, polysomnographic assessment of zaleplon 10 mg for the treatment of primary insomnia. *Sleep Med* 2000;1:41-9.
105. Ngen CC, Hassan R. A double-blind placebo-controlled trial of zopiclone 7.5 mg and temazepam 20 mg in insomnia. *Int Clin Psychopharmacol* 1990;5:165-71.
106. Krystal AD, Walsh JK, Laska E et al. Sustained efficacy of eszopiclone over six months of nightly treatment: results of a randomized, double-blind, placebo controlled study in adults with chronic insomnia. *Sleep* 2003;26:793-9.
107. Walsh JK, Krystal AD, Amata DA et al. Nightly treatment of primary insomnia with eszopiclone for six months: effect on sleep, quality of life, and work limitations. *Sleep* 2007;30:959-68.
108. Zammit GK, McNabb LJ, Caron J et al. Efficacy and safety of eszopiclone across 6-weeks of treatment for primary insomnia. *Curr Med Res Opin* 2004; 20:1979-91.
109. Erman M, Seiden D, Zammit G et al. An efficacy, safety, and dose-response study of ramelteon in patients with chronic primary insomnia. *Sleep Med* 2006;7:17-24.
110. Kohsaka M, Kanemura T, Taniguchi M et al. Efficacy and tolerability of ramelteon in a double-blind, placebo-controlled, crossover study in Japanese patients with chronic primary insomnia. *Expert Rev Neurother* 2011;11:1389-97.
111. Mayer G, Wang-Weigand S, Roth-Schechter B et al. Efficacy and safety of 6-month nightly ramelteon administration in adults with chronic primary insomnia. *Sleep* 2009;32:351-60.
112. Uchiyama M, Hamamura M, Kuwano T et al. Long-term safety and efficacy of ramelteon in Japanese patients with chronic insomnia. *Sleep Med* 2011; 12:127-33.
113. Zammit G, Erman M, Wang-Weigand S et al. Evaluation of the efficacy and safety of ramelteon in subjects with chronic insomnia. *J Clin Sleep Med* 2007;3:495-504.
114. Roth T, Rogowski R, Hull S et al. Efficacy and safety of doxepin 1 mg, 3 mg, and 6 mg in adults with primary insomnia. *Sleep* 2007;30:1555-61.
115. Hajak G, Rodenbeck A, Voderholzer U et al. Doxepin in the treatment of primary insomnia: a placebo-controlled, double blind, polysomnographic study. *J Clin Psychiatry* 2001;62:453-63.
116. Lankford A, Rogowski R, Essink B et al. Efficacy and safety of doxepin 6 mg in a four-week outpatient trial of elderly adults with chronic primary insomnia. *Sleep Med* 2012;13:133-8.
117. Krystal AD, Lankford A, Durrence HH et al. Efficacy and safety of doxepin 3 and 6 mg in a 35-day sleep laboratory trial in adults with chronic primary insomnia. *Sleep* 2011;34:1433-42.
118. Herring WJ, Connor KM, Ivgy-May N et al. Suvorexant in patients with insomnia: results from two 3-month randomized controlled clinical trials. *Biol Psychiatry* 2016;79:136-48.
119. Herring WJ, Snyder E, Budd K et al. Orexin receptor antagonism for treatment of insomnia: a randomized clinical trial of suvorexant. *Neurology* 2012;79:2265-74.
120. Michelson D, Snyder E, Paradis E et al. Safety and efficacy of suvorexant during 1-year treatment of insomnia with subsequent abrupt treatment discontinuation: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2014;13:461-71.
121. Elie R, Frenay M, Le Morvan P et al. Efficacy and safety of zopiclone and triazolam in the treatment of geriatric insomniacs. *Int Clin Psychopharmacol* 1990;5(Suppl. 2):39-46.
122. Reeves RL. Comparison of triazolam, flurazepam, and placebo as hypnotics in geriatric patients with insomnia. *J Clin Pharmacol* 1977;17:319-23.
123. Piccione P, Zorick F, Lutz T et al. The efficacy of triazolam and chloral hydrate in geriatric insomniacs. *J Int Med Res* 1980;8:361-7.
124. Sunshine A. Comparison of the hypnotic activity of triazolam, flurazepam hydrochloride, and placebo. *Clin Pharmacol Ther* 1975;17:573-7.
125. Roehrs T, Zorick F, Wittig R et al. Efficacy of a reduced triazolam dose in elderly insomniacs. *Neurobiol Aging* 1985;6:293-6.
126. Morin CM, Colecchi C, Stone J et al. Behavioral and pharmacological therapies for late-life insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;281: 991-9.
127. Ancoli-Israel S, Walsh JK, Mangano RM et al. Zaleplon, a novel nonbenzodiazepine hypnotic, effectively treats insomnia in elderly patients without causing rebound effects. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 1999;1:114-20.
128. Walsh JK, Soubbrane C, Roth T. Efficacy and safety of zolpidem extended release in elderly primary insomnia patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008;16:44-57.

129. Hedner J, Yaeche R, Emilien G et al. Zaleplon shortens subjective sleep latency and improves subjective sleep quality in elderly patients with insomnia. The Zaleplon Clinical Investigator Study Group. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:704-12.
130. Scharf M, Erman M, Rosenberg R et al. A 2-week efficacy and safety study of eszopiclone in elderly patients with primary insomnia. *Sleep* 2005;28:720-7.
131. McCall WV, Erman M, Krystal AD et al. A polysomnography study of eszopiclone in elderly patients with insomnia. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1633-42.
132. Ancoli-Israel S, Krystal AD, McCall WV et al. A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the effect of eszopiclone 2 mg on sleep/wake function in older adults with primary and comorbid insomnia. *Sleep* 2010;33:225-34.
133. Roth T, Seiden D, Wang-Weigand S et al. A 2-night, 3-period, crossover study of ramelteon's efficacy and safety in older adults with chronic insomnia. *Curr Med Res Opin* 2007;23:1005-14.
134. Roth T, Seiden D, Sainati S et al. Effects of ramelteon on patient-reported sleep latency in older adults with chronic insomnia. *Sleep Med* 2006;7:312-8.
135. Scharf M, Rogowski R, Hull S et al. Efficacy and safety of doxepin 1 mg, 3 mg, and 6 mg in elderly patients with primary insomnia: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Clin Psychiatry* 2008;69:1557-64.
136. Krystal AD, Durrence HH, Scharf M et al. Efficacy and safety of doxepin 1 mg and 3 mg in a 12-week sleep laboratory and outpatient trial of elderly subjects with chronic primary insomnia. *Sleep* 2010;33:1553-61.
137. Herrington WJ, Connor KM, Snyder E et al. Suvorexant in elderly patients with insomnia: pooled analyses of data from phase III randomized controlled clinical trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 2017;25:791-802.
138. Downing SS, Lee YT, Farb DH et al. Benzodiazepine modulation of partial agonist efficacy and spontaneously active GABA receptors supports an allosteric model of modulation. *Br J Pharmacol* 2005;145:894-906.
139. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Basic and clinical pharmacology. New York: McGraw-Hill Medical, 2009.
140. Sieghart W, Sperk G. Subunit composition, distribution and function of GABA(A) receptor subtypes. *Curr Top Med Chem* 2002;2:795-816.
141. Krogsgaard-Larsen P, Frolund B, Liljefors T. Specific GABA(A) agonists and partial agonists. *Chem Rec* 2002;2:419-30.
142. Morin CM, Drake CL, Harvey AG et al. Insomnia disorder. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15026
143. National Institutes of Health. Consensus conference. Drugs and insomnia. The use of medications to promote sleep. *JAMA* 1984;251:2410-4.
144. Krystal AD, McCall WV, Fava M et al. Eszopiclone treatment for insomnia: effect size comparisons in patients with primary insomnia and insomnia with medical and psychiatric comorbidity. *Prim Care Companion CNS Disord* 2012;14(4).
145. Pollack MH, Hoge EA, Worthington JJ et al. Eszopiclone for the treatment of posttraumatic stress disorder and associated insomnia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2011;72:892-7.
146. Pollack M, Kinrys G, Krystal A et al. Eszopiclone coadministered with escitalopram in patients with insomnia and comorbid generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:551-62.
147. Goforth HW, Preud'homme XA, Krystal AD. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of eszopiclone for the treatment of insomnia in patients with chronic low back pain. *Sleep* 2014;37:1053-60.
148. Krystal A, Fava M, Rubens R et al. Evaluation of eszopiclone discontinuation after cotherapy with fluoxetine for insomnia with coexisting depression. *J Clin Sleep Med* 2007;3:48-55.
149. Fava M, McCall WV, Krystal A et al. Eszopiclone co-administered with fluoxetine in patients with insomnia coexisting with major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2006;59:1052-60.
150. Fava M, Asnis GM, Shrivastava RK et al. Improved insomnia symptoms and sleep-related next-day functioning in patients with comorbid major depressive disorder and insomnia following concomitant zolpidem extended-release 12.5 mg and escitalopram treatment: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2011;72:914-28.
151. Fava M, Asnis GM, Shrivastava R et al. Zolpidem extended-release improves sleep and next-day symptoms in comorbid insomnia and generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:222-30.
152. Ng KY, Leong MK, Liang H et al. Melatonin receptors: distribution in mammalian brain and their respective putative functions. *Brain Struct Funct* 2017;222:2921-39.
153. Krystal A. The possibility of preventing functional impairment due to sleep loss by pharmacologically enhancing sleep. *Sleep* 2005;28:16-7.
154. Slotten H, Krekling S. Does melatonin have an effect on cognitive performance. *Psychoneuroendocrinology* 1996;21:673-80.
155. Hughes R, Badia P. Sleep-promoting and hypothermic effects of daytime melatonin administration in humans. *Sleep* 1997;20:124-31.
156. Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PLoS One* 2013;8:e63773.
157. Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N et al. The efficacy and safety of exogenous melatonin for primary sleep disorders. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2005;20:1151-8.
158. Smits M, Nagtegaal EE, van der Heijden J et al. Melatonin for chronic sleep onset insomnia in children: a randomized placebo-controlled trial. *J Child Neurol* 2001;16:86-92.
159. Zhdanova I, Wurtman RJ, Morabito C et al. Effects of low oral doses of melatonin, given 2-4 hours before habitual bedtime, on sleep in normal young humans. *Sleep* 1996;19:423-31.
160. Zhdanova I, Wurtman RJ, Wagstaff J. Effects of a low dose of melatonin on sleep in children with Angelman syndrome. *J Pediatr Endocrinol* 1999;12:57-67.
161. Van der Heijden K, Smits MG, Van Someren EJ et al. Effect of melatonin on sleep, behavior, and cognition in ADHD and chronic sleep-onset insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:233-41.
162. Wasdell M, Jan JE, Bomben MM et al. A randomized, placebo-controlled trial of controlled release melatonin treatment of delayed sleep phase syndrome and impaired sleep maintenance in children with neurodevelopmental disabilities. *J Pineal Res* 2008;44:57-64.
163. Braam W, Didden R, Smits M et al. Melatonin treatment in individuals with intellectual disability and chronic insomnia: a randomized placebocontrolled study. *J Intellect Disabil Res* 2008;52:256-64.
164. Lerchl A. Melatonin administration alters semen quality in normal men. *J Androl* 2004;25:185-6.
165. Ianas O, Manda D, Câmpian D et al. Effects of melatonin and its relation to the hypothalamic-hypophyseal-gonadal axis. *Adv Exp Med Biol* 1999;460:321-8.
166. Partonen T. Melatonin-dependent infertility. *Med Hypotheses* 1999;52:269-70.
167. Pang SF, Li L, Ayre EA et al. Neuroendocrinology of melatonin in reproduction: recent developments. *J Chem Neuroanat* 1998;14:157-66.
168. Krystal AD, Richelson E, Roth T. Review of the histamine system and the clinical effects of H1 antagonists: basis for a new model for understanding the effects of insomnia medications. *Sleep Med Rev* 2013;17:263-72.
169. Ruwe F, IJzerman-Boon P, Roth T et al. A phase 2 randomized dose-finding study with esmirtazapine in patients with primary insomnia. *J Clin Psychopharmacol* 2016;36:457-64.
170. Ivgy-May N, Ruwe F, Krystal A et al. Esmirtazapine in non-elderly adult patients with primary insomnia: efficacy and safety from a randomized, 6-week sleep laboratory trial. *Sleep Med* 2015;16:838-44.
171. Ivgy-May N, Roth T, Ruwe F et al. Esmirtazapine in non-elderly adult patients with primary insomnia: efficacy and safety from a 2-week randomized outpatient trial. *Sleep Med* 2015;16:831-7.
172. Suppes T, Kelly DL, Perla JM et al. Challenges in the management of bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2005;66(Suppl. 5):11-6.
173. Chakravorty S, Hanlon AL, Kuna ST et al. The effects of quetiapine on sleep in recovering alcohol-dependent subjects: a pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 2014;34:350-4.
174. Tassniyom K, Paholpak S, Tassniyom S et al. Quetiapine for primary insomnia: a double blind, randomized controlled trial. *J Med Assoc Thai* 2010;93:729-34.
175. Glass JR, Sproule BA, Herrmann N et al. Effects of 2-week treatment with temazepam and diphenhydramine in elderly insomniacs: a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:182-8.
176. Morin CM, Koetter U, Bastien C et al. Valerian-hops combination and diphenhydramine for treating insomnia: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Sleep* 2005;28:1465-71.
177. Koppel C, Tenczer J, Ibe K. Poisoning with over-the-counter doxylamine preparations: an evaluation of 109 cases. *Hum Toxicol* 1987;6:355-9.
178. Rose M, Kam CA. Gabapentin: pharmacology and its use in pain management. *Anaesthesia* 2002;57:451-62.
179. Gajraj N. Pregabalin: its pharmacology and use in pain management. *Anesth Analg* 2007;105:1805-15.
180. Furey SA, Hull SG, Leibowitz MT et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, 28-day, polysomnographic study of gabapentin in transient insomnia induced by sleep phase advance. *J Clin Sleep Med* 2014;10:1101-9.
181. Rosenberg RP, Hull SG, Lankford DA et al. A randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled, multicenter, polysomnographic study of gabapentin in transient insomnia induced by sleep phase advance. *J Clin Sleep Med* 2014;10:1093-100.

182. Gilron I. Gabapentin and pregabalin for chronic neuropathic and early post-surgical pain: current evidence and future directions. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007;20:456-72.
183. de Haas S, Otte A, de Weerd A et al. Exploratory polysomnographic evaluation of pregabalin on sleep disturbance in patients with epilepsy. *J Clin Sleep Med* 2007;3:473-8.
184. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y et al. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double-blind, cross-over study. *Neurology* 2002;59:1573-9.
185. Holsboer-Trachsler E, Prieto R. Effects of pregabalin on sleep in generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013;16:925-36.
186. Guay D. Pregabalin in neuropathic pain: a more “pharmaceutically elegant” gabapentin? *Am J Geriatr Pharmacother* 2005;3:274-87.
187. Brower K, Myra Kim H, Strobbe S et al. A randomized double-blind pilot trial of gabapentin versus placebo to treat alcohol dependence and comorbid insomnia. *Alcohol Clin Exp Res* 2008;32:1429-38.
188. Voris J, Smith NL, Rao SM et al. Gabapentin for the treatment of ethanol withdrawal. *Subst Abus* 2003;24:129-32.

DOI:10.1002/wps.20674

Las encrucijadas de la epigenómica psiquiátrica

Tradicionalmente el origen de los trastornos mentales se ha atribuido a la combinación de factores de riesgo genéticos y ambientales. Dado que los efectos ambientales son difíciles de identificar, se ha mucho énfasis a la genética. Sin embargo, pese a la escala y el alcance crecientes de los estudios genéticos contemporáneos de los trastornos mentales, es evidente que las diferencias de DNA estructural no pueden explicar todas las facetas de estos trastornos.

El inicio de Siglo XXI en investigación psiquiátrica se caracterizó por la llegada de la epigenética, seguida de su versión a gran escala, la epigenómica¹. La popularidad rápidamente creciente de los enfoques epigenéticos en enfermedades psiquiátricas, y la patobiología humana, en general pueden explicarse por varios factores. Una serie de estudios de biología celular demostraron que las proteínas de histona no son solo andamios pasivos para el empaque de las dos series de tiras de DNA de 2 metros de longitud en el núcleo de la célula de tamaño micrométrico. La acetilación, la metilación, la fosforilación y otros tipos de modificaciones químicas de las histonas determinan la accesibilidad a la cromatina local, lo cual, a su vez, regula la fijación de factor de transcripción y la activación de genes. Las funciones reguladoras descubiertas de las modificaciones de histona fueron congruentes con las modificaciones del DNA, que incluían metilación y otras inserciones químicas covalentes a citosinas. Para este tiempo ya se había demostrado que las modificaciones de DNA contribuían a la expresión monoalélica de genes improntados, supresión de retroelementos genómicos e inactivación del cromosoma X². Con algunas excepciones, la densidad de las citosinas modificadas en los elementos regulatorios de los genes se correlaciona con la actividad transcripcional del gen.

El descubrimiento de que factores epigenéticos desempeñan un papel fundamental en la regulación de genes y genomas los puso a la par con la variación de la secuencia de DNA. Ha resultado evidente que la falta de “software” epigenético puede ser tan perjudicial como los cambios en el “hardware” de la secuencia del DNA. Además, la reactividad del código epigenético al entorno le permite ser una “interfaz” entre genes y medio ambiente, posicionando con ello los estudios epigenéticos para ofrecer nuevos esclarecimientos sobre las interacciones entre DNA y medio ambiente para determinar fenotipos complejos³. Por ejemplo, uno de los principales misterios en patobiología humana es por qué gemelos idénticos a menudo no comparten fenotipos. Se ha sabido por estudios de plantas isogénicas y de animales consanguíneos que organismos genéticamente idénticos pueden mostrar numerosas diferencias epigenéticas, algunas de las cuales se pueden traducir en diferentes desenlaces fenotípicos⁴. Notablemente, no todas las variaciones epigenéticas necesitan ser causadas por factores ambientales; errores estocásticos de mantenimiento de perfiles epigenéticos pueden acumularse con el tiempo, dando lugar a diferencias moleculares significativas y en consecuencia diferencias fenotípicas.

La epigenética ha identificado algunos “puntos ciegos” en investigación psiquiátrica, y el más notable de ellos son los cambios fenotípicos dependientes de la edad y el tiempo en los organismos. Se dispone de evidencia creciente de que los epigenomas envejecen de una manera parcialmente determinista. La mejor ilustración del envejecimiento programado es el “reloj” epigenético: cambios en

la metilación dependientes de la edad en varios centenares de citosinas que permiten la predicción precisa de la edad cronológica de un individuo⁵. La desviación lenta del envejecimiento epigenético sano puede no causar de inmediato problemas de salud, ni siquiera durante un periodo prolongado. Tal mecanismo puede explicar por qué individuos portadores de factores de riesgo de enfermedades hereditarias se mantienen libres de enfermedad durante varias décadas después del nacimiento. Tras el inicio de la enfermedad los epigenomas también pueden fluctuar, lo cual tiene el potencial de traducirse en remisiones y recaídas de las enfermedades. Por último, la acumulación de cambios de envejecimiento epigenético en adultos mayores puede superar los efectos de epigenomas de enfermedades, dando lugar al restablecimiento parcial de síntomas psiquiátricos a una edad avanzada.

El interés rápidamente creciente en la epigenética psiquiátrica y la epigenómica se ilustra mejor en las estadísticas de PubMed. En los últimos 18 años, el número anual de publicaciones con las palabras clave “epigenético Y psiquiátrico” ha aumentado casi 80 tantos (6 y 478 artículos en 2000 y 2018, respectivamente). La mayoría de los estudios se centra en análisis de metilación de DNA. En el estudio típico se investigan muestras de sangre periférica de centenares, y en raros casos millares, de pacientes psiquiátricos y controles, con el uso de micromatrices de Illumina que interrogan aproximadamente 450.000 sitios de citosina en regiones reguladoras y codificantes de genes. Cabe hacer notar que las micromatrices de Illumina caracterizan solo una pequeña fracción de citosinas con el potencial de transmitir cambios epigenéticos relevantes para las enfermedades cerebrales. El análisis de todo el metiloma de múltiples individuos en estudios de población hasta ahora ha sido prohibitivamente costoso, dejando partes del epigenoma sin explorar.

Pese a esfuerzos significativos, los hallazgos epigenéticos y epigenómicos psiquiátricos son moderados hasta ahora, y su interpretación es difícil⁶. La mayor parte de los estudios se ha realizado utilizando leucocitos. Hasta la fecha, todavía no está claro si tales tejidos “sustitutivos” pueden ser útiles para los estudios de trastornos mentales, dado que el estado epigenético y la dinámica en neuronas y células gliales son diferentes de los de leucocitos. Los estudios post-mortem realizados en el cerebro tienen especial interés, pero también afrontan el problema de separar señales epigenéticas que producen enfermedad genuina de las que son resultado de vivir con la enfermedad o procesos no relacionados que tienen lugar durante el curso de la vida de un individuo. Otra inquietud es la heterogeneidad del tipo de célula cerebral, la mezcla de muchos diferentes subtipos de neuronas y células gliales. Si variasen las proporciones de tales subtipos de células, las diferencias epigenéticas detectadas pueden reflejar diferencias celulares, más que los cambios epigenéticos relacionados con enfermedad buscados. Por último, incluso en estudios a gran escala y bien diseñados, la media de las diferencias de metilación de DNA entre pacientes psiquiátricos y controles raras veces supera el 1%⁷, lo cual ha dificultado la interpretación biológica, sobre todo al considerar la gran variación que muestran marcas epigenéticas en los individuos.

Al mismo tiempo, la epigenética básica está progresando con rapidez. Estudios epigenómicos recientes a gran escala como PsychENCODE documentaron múltiples capas nuevas en la organiza-

ción epigenética de la cromatina del cerebro⁸. La lista de marcas epigenéticas está aumentando, y recientemente se ha detectado que los principales neurotransmisores monoaminérgicos, como la serotonina, se pueden unir a histonas y facilitar la expresión de genes en neuronas⁹.

En paralelo, los métodos experimentales se han vuelto más refinados e informativos. Varias innovaciones de laboratorio tienen especial interés para la epigenómica psiquiátrica. En primer lugar, los enfoques unicelulares están redefiniendo el significado de la estocasticidad epigenética y abordan directamente los problemas de las diferencias de tipo de células en el cerebro. En segundo lugar, células somáticas fácilmente disponibles, como fibroblastos, se pueden reprogramar en neuronas, lo que resuelve parcialmente la necesidad de tejido cerebral. En tercer lugar, la tecnología CRISPR-Cas9 se puede utilizar no solo para editar genomas, sino también epigenomas, lo cual tiene considerable interés para modelar componentes de enfermedad en cultivo de tejido y en animales. En cuarto lugar, los avances en estrategias computacionales han permitido la integración de datos epigenómicos con genómica, transcriptómica y metabolómica. Los enfoques trans-ómicos exhaustivos permiten la identificación de elementos conectores y vías celulares que centralmente intervienen en las enfermedades. Dados los avances rápidos en biología molecular y tecnología de imágenes del cerebro, un experimento ideal –un estudio epigenómico prospectivo en el cerebro viviente de individuos con predisposición a psicosis– puede no ser ciencia ficción en un futuro cercano.

Pese a las dificultades encontradas hasta ahora, la epigenética y la epigenómica siguen siendo una parte importante del programa de investigación psiquiátrica. Todavía no hay mejores maneras de explicar las numerosas características dinámicas de enfermedades complejas, que por definición no se conforman con la estabilidad de la secuencia del DNA. Descubrir los mecanismos de discor-

dancia en gemelos monocigóticos o la edad tardía del inicio de la psicosis tendría gran importancia para la psiquiatría de precisión. El éxito y el progreso de la epigenética psiquiátrica se basan en las herramientas experimentales y computacionales siempre mejores y, lo que es más importante, en la diferencia y la creatividad de los científicos que trabajan en esta parte muy interesante, pero también difícil de la biología humana.

Arturas Petronis^{1,2}, Viviane Labrie^{3,4}

¹Campbell Family Mental Health Research Institute, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, ON, Canada; ²Institute of Biotechnology, Life Sciences Center, Vilnius University, Vilnius, Lithuania; ³Center for Neurodegenerative Science, Van Andel Research Institute, Grand Rapids, MI, USA; ⁴Division of Psychiatry and Behavioral Medicine, College of Human Medicine, Michigan State University, Grand Rapids, MI, USA

A. Petronis es financiado por apoyos económicos de National Institutes of Health, Canadian Institutes for Health Research, Brain Canada, y la Krembil Foundation. V. De Labrie es financiada por apoyos económicos del US Department of Defense (W81XWH-18-1-0512) y una Gibby & Friends vs. Parky Award.

1. Labrie V, Pai S, Petronis A. Trends Genet 2012;28:427-35.
2. Eden S, Cedar H. Curr Opin Genet Dev 1994;4:255-9.
3. Jirtle RL, Skinner MK. Nat Rev Genet 2007;8:253-62.
4. Wong AH, Gottesman II, Petronis A. Hum Mol Genet 2005;14 Spec No 1: R11-8.
5. Horvath S, Raj K. Nat Rev Genet 2018;19:371-84.
6. Birney E, Smith GD, Grealley JM. PLoS Genet 2016;12:e1006105.
7. Montano C, Taub MA, Jaffe A et al. JAMA Psychiatry 2016;73:506-14.
8. Wang D, Liu S, Warrell J et al. Science 2018;362:eaat8464.
9. Farrelly LA, Thomson RE, Zhao S et al. Nature 2019;567:535-9.

DOI:10.1002/wps.20675

(Petronis A, Labrie V. *The crossroads of psychiatric epigenomics. World Psychiatry* 2019;18:353–354)

¿Qué es la resistencia al tratamiento en psiquiatría? Un concepto “difícil de tratar”

Desde el año 2000, ha habido un incremento exponencial en artículos sobre trastornos psiquiátricos resistentes al tratamiento. No está claro en qué grado esto ha estado determinado por necesidad clínica no satisfecha, por los organismos reguladores que analizan a grupos de pacientes más homogéneos o por las limitaciones de presupuestos impuestas por los pagadores de la atención a la salud para los tratamientos de primera opción.

Una cuestión más fundamental es si hace sentido una definición categórica de resistencia a tratamiento^{1,2}. ¿Tenemos evidencia para definir tal entidad y, si tal es el caso, cual es el posible beneficio en la práctica clínica? Cuándo da lugar a un umbral antes que se puedan implementar opciones de tratamiento más eficaces, ¿por qué tales opciones no deberían escogerse como un paso de tratamiento más temprano? De cualquier manera, el concepto subraya que las opciones de tratamiento disponibles en la actualidad no son óptimas.

La evidencia sobre una naturaleza psicopatológica o neurobiológica distinta de los trastornos psiquiátricos resistentes a tratamiento, y por ende una definición categórica de resistencia al tratamiento, es escasa y, fuera de un contexto de estudio clínico, no muy útil³. En la depresión, en trastornos por ansiedad y en esquizofrenia, la

definición categórica estándar es “una respuesta inadecuada o al menos dos episodios de tratamiento adecuados (dosis apropiada y que dura por lo menos 6 semanas) con diferentes fármacos.” En los trastornos de la conducta alimentaria, en los que la psicofarmacología no es la principal opción de tratamiento, no se ha definido bien la resistencia a tratamiento y se ha demostrado que se relaciona principalmente con la gravedad de manifestaciones psicopatológicas asociadas. En trastornos de la personalidad, suele mencionarse la resistencia a tratamiento, pero en el sentido de resistencia a incorporarse o a buscar psicoterapia.

Lo que se supone que es una respuesta inadecuada difiere entre un trastorno y otro y a veces se define en forma diferente en un tratamiento de primer paso frente a un paciente resistente a tratamiento. Una respuesta se puede considerar inadecuada con base en un umbral absoluto de gravedad de síntomas o un cambio porcentual con respecto al inicio en la gravedad de los síntomas⁴. En la depresión mayor y en el trastorno por ansiedad generalizada, la respuesta suele definirse como una disminución del 50% en la gravedad de los síntomas (pero también se ha definido como una disminución del 25% en la selección de pacientes para estudios centrados en depresión resistente a tratamiento). En el trastorno

obsesivo-compulsivo, por lo general se define como una disminución de un 35% en la gravedad de los síntomas, y en la esquizofrenia como una reducción del 30% (o una disminución del 20% en la esquizofrenia resistente a tratamiento).

“Respuesta” definida como una mejora porcentual en la puntuación global de una escala de calificación puede oscurecer la realidad clínica: se puede ver una respuesta en un paciente deprimido pese a intensos síntomas cognitivos residuales o anhedonia residual grave, o en un paciente con un trastorno por ansiedad pese a un aumento de la conducta de evasión, o en un paciente con esquizofrenia pese a los altos grados de síntomas negativos o cognitivos. El funcionamiento o el malestar no suelen tomarse en cuenta al definir una respuesta (in)adecuada, mientras que, en algunos pacientes con esquizofrenia, aprender a hacer frente a una alucinación resistente al tratamiento puede reducir significativamente la angustia y con ello mejorar la calidad de vida⁵.

El motivo por el cual casi todas las definiciones de resistencia a tratamiento exigen dos episodios de tratamiento insatisfactorios previos tampoco está claro. El estudio STAR*D (Alternativas de Tratamiento Secuenciadas para Aliviar la Depresión) documentó que, con cada paso de tratamiento, se observa un beneficio creciente en la tasa de respuesta, pero también hay una tasa de deserción creciente y una tasa de recaída más elevada y más rápida⁶.

Además, al definir la esquizofrenia resistente a tratamiento solo se considera la farmacoterapia, mientras que, para definir los trastornos por ansiedad resistentes a tratamiento, se toma en cuenta tanto la farmacoterapia como la psicoterapia. Es extraordinario que, en la depresión resistente a tratamiento, muy a menudo no se valora la psicoterapia o la neuromodulación (con excepción de la electroterapia convulsiva).

El hecho de que el desenlace en los estudios con pacientes resistentes a tratamiento proporcione diferentes resultados dependiendo de si los dos episodios de tratamiento con respuesta inadecuada fueron prospectivos o si hubo uno retrospectivo y el otro prospectivo, documenta además la dificultad de obtener una población de pacientes homogénea.

La recomendación de que cada uno de los dos episodios de tratamiento debe durar “al menos 6 semanas” es comprensible desde el punto de vista del diseño de un estudio y desde el punto de vista clínico, pues pocos pacientes que no responden en las primeras 6 semanas responderán más tarde, pero de nuevo dista mucho del ejercicio clínico cotidiano: las bases de datos de seguros médicos muestran que un tercer paso de tratamiento en promedio inicia después de 43 semanas, lo cual es importante de tomar en

cuenta ya que la duración del episodio de una enfermedad predice el desenlace⁷.

Es comprensible que los intentos de clasificación en la actualidad se estén alejando de dos categorías (no resistente o resistente) frente a estrategia de estadiación y “grados de resistencia”. Estos se basan en número de tratamientos (en que diferentes tratamientos obtienen diferentes ponderaciones), duración de episodio y gravedad de síntomas.

Lo que es más fundamental, se ha señalado que la expresión “resistencia a tratamiento” está “desprovista de empatía”⁸. De hecho, la expresión parece atribuir la causa al trastorno o incluso al paciente: por ejemplo, en un artículo de la prensa laica se mencionó que un nuevo antidepressivo “puede causar efectos antidepressivos rápidos en muchas personas con depresión ‘persistente’”⁹.

Por último, el concepto de “resistencia a tratamiento” deriva de un modelo de enfermedad aguda con remisión o curación como objetivo. Lamentablemente, no todos los pacientes con trastornos psiquiátricos pueden alcanzar ese objetivo de remisión de síntomas. Es por esto que se podría preferir la expresión más colaborativa trastornos psiquiátricos “difíciles de tratar”.

Esta expresión puede encajar mejor con la naturaleza recurrente o crónica de algunos trastornos psiquiátricos. Alcanzar una vida significativa pese a las limitaciones puede convertirse o ser el objetivo final del tratamiento. Esto también es congruente con el movimiento de “restablecimiento”, que identifica recuperar el control personal y establecer una vida personalmente significativa, con o sin síntomas residuales, como objetivo a alcanzar.

Koen Demyttenaere

University Psychiatric Centre, University of Leuven, Leuven, Belgium

1. Malhi GS, Byrow Y. Evid Based Ment Health 2016;19:1-3.
2. McAllister-Williams RH, Christmas DMB, Clear AJ et al. Br J Psychiatry 2018;212:274-8.
3. Jakovljevic M. Psychiatr Danub 2015;27:291-301.
4. Howes OD, McCutcheon R, Agid O et al. Am J Psychiatry 2017;174:216-29.
5. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR et al. Am J Psychiatry 2006;163:1905-17.
6. Kubitz N, Mehra M, Potluri RC et al. PLoS One 2013;8:e76882.
7. Bhui K. Br J Psychiatry 2017;210:443-4.
8. Demyttenaere K, Van Duppen Z. Int J Neuropsychopharmacol 2019;22:85-92.
9. Oaklander M. New hope for depression. Time, July 27, 2017.

DOI:10.1002/wps.20677

(Demyttenaere K. What is treatment resistance in psychiatry? A “difficult to treat” concept. World Psychiatry 2019;18:354-355)

Factores que facilitan o impiden la hospitalización obligatoria en psiquiatría

Una gran mayoría de profesionales de la salud mental tienen una actitud positiva hacia la hospitalización obligatoria de personas con trastornos mentales, cuando existen algunos trastornos especificados por la ley¹. Sin embargo, la mayoría de los profesionales no se percatan de que las circunstancias bajo las cuales realmente ocurren los ingresos obligatorios son muy diferentes, según se refleja por la amplia variación en el número de estos ingresos en diversos países² lo cual no es explicable por las variables clínicas.

Los factores que repercuten en el umbral para los ingresos obligatorios, sea facilitándolos o impidiéndolos, pueden clasifi-

carse en tres niveles: un macronivel, que incluye una perspectiva social más amplia y la legislación nacional; un mesonivel, que incluye la organización de la atención psiquiátrica y en particular la participación de estrategias de intervención dirigidas a reducir tales ingresos; y un micronivel, que incluye las características sociodemográficas y clínicas de las personas afectadas y también las actitudes de sus cuidadores.

En el macronivel, la suposición de que personas con trastornos mentales graves, en particular esquizofrenia, son impredecibles y peligrosas todavía es generalizada en la población general de

muchos países. Este es el trasfondo sobre el cual las legislaciones nacionales en salud mental a menudo identifican el riesgo de daño a otros como el principal criterio de hospitalización obligatoria, a fin de garantizar la protección del público general. El umbral para el peligro percibido puede variar sustancialmente de un contexto a otro y de un profesional a otro, y esto desde luego influirá en la probabilidad de hospitalización involuntaria.

En casi todas las leyes de salud mental, la hospitalización obligatoria también sirve al propósito de proteger a una persona con un trastorno mental de que se autolesione. Sin embargo, la conceptualización y la percepción de la autolesión puede de nuevo variar sustancialmente de un contexto a otro y de un profesional a otro, de manera que la hospitalización obligatoria puede estar restringida a un peligro inminente o grave o por lo demás centrarse en posibles amenazas a largo plazo para la salud mental o física de la persona afectada. Esto, de nuevo, puede afectar la frecuencia de hospitalizaciones involuntarias.

Por último, el acto procedimental formal, es decir, del cual la autoridad legal asume la responsabilidad de la hospitalización involuntaria, por ejemplo, una autoridad independiente o el propio sistema médico, y las salvaguardas que se proporcionan, lo que incluye el derecho del paciente de oponerse a la decisión, también contribuyen a establecer el umbral para la hospitalización obligatoria.

En el mesonivel, la organización de sistema de atención psiquiátrica es un factor crucial que afecta la tasa de ingresos obligatorios. La continuidad en la atención, y en particular una integración efectiva entre los componentes intrahospitalario y extrahospitalario, probablemente sea un factor crucial. Sin embargo, un metanálisis de estudios aleatorizados controlados de “tratamiento integrado” (que en realidad incluye solo un estudio sobre equipos de resolución de crisis, dos estudios sobre tratamiento integrado en la esquizofrenia de primer episodio y un estudio sobre psicoeducación en combinación con monitoreo enfocado) no mostró reducción significativa en el riesgo de hospitalización obligatoria³.

Este metanálisis también mostró que no había una reducción significativa del riesgo en dos estudios sobre mejoramiento del cumplimiento (centrándose respectivamente en la terapia de adherencia al tratamiento y en incentivos económicos para mejorar el cumplimiento del tratamiento antipsicótico), y tres estudios sobre “órdenes de tratamiento en la comunidad” (órdenes para que el paciente reciba tratamiento involuntario extrahospitalario)³.

Aún no está claro por qué estas estrategias son ineficaces. La mayor parte de los estudios antes señalados se llevaron a cabo en países anglosajones y es posible⁴ que en esos países determinadas características de personal faciliten la hospitalización obligatoria, por ejemplo, el trabajo en fin de semana, el desgaste profesional y la falta de contacto con otros servicios. En otros contextos culturales con características de servicio menos angustiantes, estrategias de intervención similares podrían tener más éxito⁵.

En algunos países, se ha observado un aumento significativo en los ingresos obligatorios durante el proceso de desinstitucionalización², lo cual ha reanimado el antiguo debate con respecto a si la atención psiquiátrica extrahospitalaria facilita “la puerta giratoria”, es decir, hospitalización repetitiva –incluida la involuntaria– como una consecuencia de un alta demasiado precoz de las unidades de hospitalización hacia la comunidad. Sin embargo, este incremento parece reflejar un aumento más general en el uso de servicios psiquiátricos más que una falla de la psiquiatría extrahospitalaria².

En el micronivel, se ha documentado una y otra vez que las personas que son de género masculino, más jóvenes, desempleados, de un entorno urbano, de clases sociales más bajas y de diversos antecedentes éticos y lingüísticos, tienen más alto riesgo de hospitali-

zaciones obligatorias⁶. Sin embargo, la mayor parte de estos factores de riesgo probablemente son sustitutivos, y representan exclusión social y aislamiento, que, en una interacción compleja con manifestaciones clínicas, pueden facilitar las hospitalizaciones obligatorias.

Una estrategia potencialmente eficaz para que los usuarios prevengan los ingresos obligatorios son las declaraciones por anticipado. Estos son documentos que permiten a las personas con riesgo de declarar sus preferencias de tratamiento futuras en caso de que no puedan tomar decisiones reflexivas. Un metanálisis de estudios aleatorizados controlados sobre declaraciones por anticipado³ demostró una reducción estadísticamente significativa y clínicamente relevante de un 23% en las hospitalizaciones obligatorias en pacientes psiquiátricos adultos. Las declaraciones solo son recomendadas en la actualidad por organismos internacionales, como la organización mundial de la salud⁷.

Por otra parte, en tres estudios aleatorizados controlados frente a tratamiento habitual⁸ se observó que los registros mantenidos por usuario (es decir la persona que tiene la información acerca del curso y el tratamiento de su enfermedad) no tienen efectos significativos sobre las hospitalizaciones obligatorias.

No se ha esclarecido todavía si la participación de cuidadores en la planeación del tratamiento tiene algún efecto sobre las hospitalizaciones obligatorias. La evaluación de las hospitalizaciones obligatorias por los cuidadores en general es bastante favorable⁹, ya que suelen ser la primera línea que tiene que hacer frente a los episodios agudos de los pacientes y soportan la mayor parte de la carga inherente. Por consiguiente, su actitud podría, al menos en parte de los casos, facilitar las hospitalizaciones obligatorias, aunque nunca se ha explorado sistemáticamente el problema.

Del análisis sintético anterior, resulta claro que la literatura de factores que facilitan o que impiden las hospitalizaciones obligatorias en psiquiatría son más conjetura que basadas en hallazgos empíricos, y que los escasos datos disponibles suelen ser controvertibles y de interpretación difícil. Además, estudios interculturales son muy infrecuentes, aunque pueden ser extremadamente útiles para esclarecer varios aspectos. Dada la gran relevancia clínica y ética del problema, desde luego está justificada investigación adicional en este campo.

Es probable que muchos de los factores que hemos considerado brevemente contribuyan con un efecto pequeño a facilitar o evitar la hospitalización obligatoria, y que las intervenciones necesitarán también diferenciarse y tener lugar en diferentes niveles.

Wulf Rössler

Department of Psychiatry and Psychotherapy, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; Psychiatric University Hospital, University of Zurich, Zurich, Switzerland; Institute of Psychiatry, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

1. Nordt C, Rössler W, Lauber C. *Schizophr Bull* 2006;32:709-14.
2. Salize HJ, Dressing H. *Br J Psychiatry* 2004;184:163-8.
3. de Jong MH, Kamperman AM, Oorschot M et al. *JAMA Psychiatry* 2016;73:657-64.
4. Priebe S, Fakhoury W, White I et al. *Br J Psychiatry* 2004;185:306-11.
5. Lay B, Kawohl W, Rössler W. *Psychol Med* 2018;48:849-60.
6. Keown P, Weich S, Bhui KS et al. *BMJ* 2011;343:d3736.
7. Funk M, Drew N. *World Psychiatry* 2019;18:43-4.
8. Farrelly S, Brown GE, Flach C et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD001711.
9. Giacco D, Fiorillo A, Del Vecchio V et al. *Br J Psychiatry* 2012;201:486-91.

DOI:10.1002/wps.20678

(Rössler W. *Factors facilitating or preventing compulsory admission in psychiatry. World Psychiatry* 2019;18:355–356)

Inclusión sistemática de información relacionada con la cultura en la ICD-11

La experiencia y las manifestaciones de los trastornos mentales son afectadas por la cultura y el medio social, no solo de pacientes y familia, sino también de individuos y sistemas de salud que proporcionan atención. Estas perspectivas culturales repercuten en lo que se considera normal o patológico. La relevancia de las consideraciones culturales, por tanto, se ha reflejado cada vez más en los sistemas de clasificación modernos.

Los dos sistemas de clasificación dominantes en psiquiatría, en sus ediciones previas, adoptaron enfoques un poco diferentes para reflejar influencias culturales sobre el diagnóstico. Las Guías de Descripciones Clínicas y Diagnósticas (CDDG) para los Trastornos Mentales y Conductuales de la ICD-10 no incluyeron una clasificación de trastornos específicos de cultura, sino más bien señalaron la existencia de variaciones culturales en la expresión bajo agrupamientos de trastorno amplios (por ejemplo trastorno somatiforme) y en la búsqueda de ayuda y conducta relacionadas con enfermedades. Sin embargo, la consideración de la cultura no se incorporó sistemáticamente en el manual. En cambio, el DSM-IV incorporó descripciones breves de características culturales bajo trastornos específicos, describió componentes de un enfoque de formulación cultural y enumeró 25 “síndromes ligados a la cultura”¹.

La preparación de la ICD-11 ha resaltado el principio de la aplicabilidad global, es decir, la necesidad de que las guías diagnósticas funcionen bien en regiones, países e idiomas globales². Reflejar el contexto cultural en el cual tienen lugar los encuentros clínicos probablemente mejorará este objetivo. Sin embargo, hay una tensión inevitable entre la incorporación de material localmente relevante y el propósito esencial de un sistema de clasificación internacional, que es transmitir de manera fiable información clínica en diversos límites. Responder a este reto exige un equilibrio pragmático que implica reconocer diferencias culturales donde estas son clínicamente importantes sin permitirles desviarse del objetivo de un lenguaje diagnóstico global común³.

Como una forma de incluir consideración significativa de la cultura en el proceso diagnóstico, el Departamento de Salud Mental y Abuso de Sustancias de la Organización Mundial de la Salud (WHO) constituyó un Grupo de Trabajo para elaborar recomendaciones acerca de consideraciones culturales para las CDDG de la ICD-11, con base en el estado actual de información clínicamente aplicable para trastornos individuales o agrupamientos de trastornos.

El interés era en proporcionar material pragmático viable que ayude a profesionales clínicos en su valoración de pacientes utilizando las guías de la ICD-11 y reducir el sesgo en la toma de decisiones clínicas al facilitar la evaluación diagnóstica de una manera culturalmente informada. En consecuencia, por ejemplo, aunque reconociendo que idiomas específicos relacionados con las enfermedades mentales siempre están sujetos a la influencia de la cultura, lo que la guía describe son emociones, cogniciones o conductas que son ampliamente universales y por tanto no “ligadas a la cultura” en el sentido de ser singulares.

El Grupo de Trabajo elaboró la siguiente serie de preguntas como guía para la generación del material sobre cultura:

- ¿Hay evidencia de que la cultura ejerce una fuerte influencia en la presentación del trastorno? por ejemplo, ¿Hay notable

variación intercultural? ¿Es un mecanismo conocido de la forma en que la cultura pudiera influir en los síntomas o presentación del trastorno?

- ¿Hay evidencia de que la prevalencia del trastorno es muy alta o baja en poblaciones específicas? ¿Qué advertencias deberían tomarse en cuenta al interpretar estos datos (por ejemplo, atribución incorrecta de síntomas por los profesionales clínicos no familiarizados con la expresión cultural de la angustia)? ¿Es posible vincular la variación en la prevalencia con la información sobre mecanismos (datos disponibles indican que la prevalencia de anorexia nerviosa es más alta en sociedades en las que se idealiza la delgadez)?
- ¿Cuáles son los conceptos culturales de angustia (modismos, síndromes, explicaciones/causas) identificados en diversos grupos culturales que están relacionados con el trastorno?

Para generar la guía, el Grupo de Trabajo llevó a cabo una consulta extensa entre expertos y analizó la literatura con influencias culturales en la psicopatología y clasificación de cada agrupamiento diagnóstico así como los textos proporcionados en las CDDG de la ICD-10 y el DSM-5. La información también se derivó de materiales producidos por diversos grupos de trabajo de la ICD-11 como parte de su generación de formularios de contenido de la ICD-11. La guía resultante tiene como propósito ayudar al profesional clínico a tomar decisiones informadas que probablemente fomentarán la atención centrada en el paciente que es sensible al medio cultural y social del encuentro clínico.

El siguiente es un ejemplo del material resultante sobre consideraciones culturales para el trastorno de adaptación:

- El trastorno de adaptación puede ser exacerbado por el apoyo familiar o social limitado, sobre todo en culturas colectivistas o sociocéntricas. En estas sociedades, el centro de la preocupación puede extenderse a factores estresantes que afectan a familiares cercanos o amigos.
- Reacciones al trastorno de adaptación que incluyen síntomas disociativos pueden ser más relevantes en algunos grupos culturales.
- Síntomas del trastorno pueden estar sujetos a la influencia de modismos locales (por ejemplo, susto o espanto [temor] en Centro América) que se asocian a temor o preocupación subsiguiente en torno a un factor estresante con fuertes connotaciones culturales (por ejemplo, atemorizarse repentinamente al cruzar solo por la noche un lugar no poblado). Estos modismos también son aplicables a los trastornos por ansiedad.

Aunque la guía puede mejorar la aplicabilidad global de la ICD-11, no es suficiente para cumplir este objetivo. La limitación del conocimiento científico actual significa que se carecen de datos de validación robustos para casi todas las categorías diagnósticas^{5,6}. Por consiguiente, la clasificación de los trastornos mentales comprende el mejor criterio de información existente, por lo general establecido por grupos de expertos. Los datos sobre los cuales suelen basarse tal criterio en gran parte se deriva de occidente, y grandes sectores del mundo contribuyen muy poco a la reserva de información. Así como sabemos que el diagnóstico psiquiátrico no está exento de valor⁷, puede haber escasa duda de que la nosología psiquiátrica está integrada en la cultura de su derivación y que es importante de donde provienen los datos.

Una forma de mitigar la limitación de las fuentes de datos es asegurar que diversos grupos culturales contribuyan con sus experiencias al proceso de toma de decisiones⁸. Dentro de las limitaciones de nuestro estado de conocimiento actual imperfecto, la Organización Mundial de la Salud ha tratado de abordar esta necesidad asegurándose de que todos los grupos de trabajo de la ICD-11 incluyeran miembros de todas las regiones del mundo, con una proporción sustancial de países con bajos y medianos ingresos, y a través del diseño flexible de las CDDG de la ICD-11, que permite más posibilidades de que el criterio clínico tome en cuenta factores contextuales, incluidos los culturales⁴.

Oye Gureje^{1,2}, Roberto Lewis-Fernandez^{3,4}, Brian J. Hall⁵, Geoffrey M. Reed^{3,6}

¹Department of Psychiatry, University of Ibadan, Ibadan, Nigeria; ²Department of Psychiatry, Stellenbosch University, Stellenbosch, South Africa; ³Department of Psychiatry, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons, New York, NY, USA; ⁴Department of Global Mental and

Social Medicine, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; ⁵Department of Psychology, Faculty of Social Sciences, University of Macau, Macao (SAR), People's Republic of China; ⁶Department of Mental Health and Substance Abuse, World Health Organization, Geneva, Switzerland

1. Lewis-Fernández R, Kleinman A. *Psychiatr Clin North Am* 1995;18:433-48.
2. Reed GM, Sharan P, Rebello TJ et al. *World Psychiatry* 2018;17:174-86.
3. Sartorius N, Ustün TB, Costa e Silva JA et al. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:819-24.
4. First MB, Reed GM, Hyman SE et al. *World Psychiatry* 2015;14:82-90.
5. Kendler KS, Gardner CO. *Am J Psychiatry* 1998;155:172-7.
6. Hyman SE. *Nat Rev Neurosci* 2007;8:725-32.
7. Fulford KWM, Broome M, Stanghellini G et al. *World Psychiatry* 2005;4:78-86.
8. Gureje O, Stein DJ. *Int Rev Psychiatry* 2012;24:606-12.

DOI:10.1002/wps.20676

(Gureje O, Lewis-Fernandez R, Hall BJ, Reed GM. Systematic inclusion of culture-related information in ICD-11. World Psychiatry 2019;18:356-357)

Psiquiatría transdiagnóstica: cierre prematuro de una vía crucial a la utilidad clínica para el diagnóstico psiquiátrico

No hay duda de que el diagnóstico psiquiátrico afronta una crisis y necesita un nuevo camino a seguir que esté cimentado en utilidad clínica¹⁻³. Hemos propuesto una estrategia transdiagnóstica basada en un modelo de estadificación clínica^{3,4} que, si bien refleja fuertemente la naturaleza dimensional de los fenotipos clínicos, retiene un enfoque categórico o sindrómico y muchos de los conceptos existentes, como depresión y psicosis. Esta es una estrategia heurística que busca allanar el camino para mejorar la utilidad clínica. La estadificación clínica transdiagnóstica es una propuesta relativamente reciente y se están acumulando datos que evaluarán su validez.

Fusar-Poli et al⁵ crean la impresión de que están abordando esta cuestión en la introducción a su análisis sistemático reciente de la investigación transdiagnóstica. Sin embargo, pronto resulta claro que su expedición ha captado investigación que es de naturaleza muy diferente y tiene poca relación con el reto de orden superior que afronta la psiquiatría. Desde el punto de vista conceptual, han ignorado la mayor parte de la literatura sobre pensamiento transdiagnóstico contemporáneo y nuevos enfoques nosológicos (por ejemplo, estadificación clínica, Taxonomía Jerárquica de la Psicopatología (HITOP), teoría de redes, factor p). La única excepción es el proyecto de Criterios de Dominios de Investigación (RDoC) que, aunque trascienden las categorías del DSM para fines de investigación, es completamente dimensional y no afirma proporcionar algún modelo utilizable para fines clínicos.

Los autores caracterizan los orígenes de las estrategias transdiagnósticas de una manera idiosincrásica. Su definición de referencia se obtiene de una cita en el campo de la terapia cognitiva conductual (CBT)⁶, y la búsqueda que llevaron a cabo generó material en gran parte del espacio de la CBT. La crítica en su discusión se enfoca fuertemente en métodos categóricos dimensionales frente a tradicionales, más que en reconocer que las estrategias categóricas transdiagnósticas que respetan la dimensionalidad podrían ser factibles. Resulta evidente que, pese a su afirmación de ser relevantes para aspectos más amplios de la nosología y el diagnóstico, realmente están hablando sobre el campo de la psicoterapia, proporcionando una crítica de tendencias recientes. Por lo tanto, sus comentarios sobre redescubrimiento frente a verdadera innovación probablemente son correctos en este contexto.

Los autores reconocen que la calidad de los estudios a los que tuvieron accesos era baja, que una quinta parte ni siquiera eran transdiagnósticos, y que solo tres de los 111 estudios incluidos cumplían su definición como criterio estándar. Su búsqueda, que dio demasiada importancia a los títulos de los artículos, en realidad captó solo un número limitado de estudios relevantes. Es prematuro llevar a cabo tales análisis con términos de búsqueda tan estrechos y enfoque confuso, y sugerimos que el campo se beneficiaría más de la investigación generadora de conocimiento y alta calidad dirigida a desarrollar y evaluar estrategias emergentes.

Claramente se requiere alguna forma de paradigma transdiagnóstico, y tal vez Fusar-Poli et al fueron motivados para estimular un esfuerzo renovado para desarrollar uno. Sin embargo, también hay el riesgo de que su análisis pudiera mermar el entusiasmo por el gran reto de crear y evaluar un enfoque más sencillo y más útil

para el diagnóstico y la comprensión del proceso de inicio y evolución del trastorno. Nuestros sistemas diagnósticos habituales son categóricos y están inmersos en silos, consistiendo en definiciones operacionales politéticas de fenotipos clínicos. No han funcionado para pacientes, profesionales clínicos o investigadores. No están claros los límites entre síndromes y fenotipos, como lo señalan acertadamente los autores, y la comorbilidad es la regla más que la excepción. Los síndromes no son entidades nosológicas circunscritas, y sabemos que la dimensionalidad subyace a la mayor parte de estos fenotipos, aun cuando un enfoque dimensional es demasiado amplio para la atención clínica, y que el malestar, la alteración y la necesidad de atención no se ven limitados a versiones de umbral completo de estos fenotipos.

Esto significa que va a ser necesaria alguna versión de una estrategia transdiagnóstica. La dinámica de la psicopatología temprana es compleja y los microfenotipos emergentes van y vienen y evolucionan a través de muchos patrones, que no siguen vías férreas rígidas hacia macrofenotipos definidos, esquizofrenia o trastorno bipolar. La comorbilidad ubicua y la evolución heterotípica en síndromes en etapas de enfermedad subrayan las deficiencias de los diagnósticos actuales⁷. La cosificación de estos macrofenotipos tardíos ha dado lugar a una falsa certeza sobre indicaciones, especificidad y oportunidad de tratamientos farmacológicos (menos para las terapias psicosociales), con riesgos de tratamiento prematuro, sobretreatmento, infratreatmento y tratamiento discordante.

La psicopatología emergente es una mezcla de ansiedad, desregulación afectiva, relevancia anómala, alteración cognitiva y cambios motivacionales que influyen dinámicamente entre sí en el curso del tiempo y crean una gama de patrones clínicos. Pese a esta complejidad y dimensionalidad, las decisiones de tratamiento en gran parte son binarias, y los profesionales clínicos necesitan categorías útiles que los guíen en estas decisiones⁸. Es por esto que la estadificación clínica ha surgido como un modelo potencialmente útil.

La estadificación clínica se ha adaptado de la asistencia médica tradicional como un modelo para facilitar la intervención temprana, mejorar la predicción y la personalización del tratamiento a través de la caracterización en etapas y guiar la investigación⁹. Tiene una utilidad específica cuando se aplica en las etapas tempranas de la enfermedad, donde respalda el tratamiento proporcional pero proactivo de personas jóvenes que experimentan angustia, necesidad de tratamiento y un grupo inestable y fluctuante de microfenotipos que no obstante conlleva riesgo sustancial de conducta suicida y alteración funcional.

Algunos autores han tratado de moldear la idea de la estadificación a los silos procrusteanos de macrofenotipos tardíos existentes. Sin embargo, la característica esencial del modelo es que es transdiagnóstico. Esto no significa que los macrofenotipos tardíos como manía, psicosis y anorexia no puedan adaptarse mientras se diferencian y estabilizan. La especificidad de los enfoques de tratamiento o de otro tipo puede analizarse y la seudoprecisión de la autorización de medicamentos y otros tratamientos remplazarse con una estrategia más flexible basada en evidencia exacta como en la asistencia médica tradicional.

La utilidad potencial de tal enfoque para el rediseño de la atención psiquiátrica es inestimable, a medida que luchamos por reemplazar las actitudes mentales de 50 años y procedimientos de trabajo con un enfoque dinámico y moderno del Siglo XXI.

Patrick D. McGorry, Barnaby Nelson

Orygen, The National Centre of Excellence in Youth Mental Health, Parkville, Australia; Centre for Youth Mental Health, University of Melbourne, Parkville, Australia

1. McGorry P, van Os J. *Lancet* 2013;381:343-5.
2. McGorry P, Nelson B. *JAMA Psychiatry* 2016;73:191-2.
3. McGorry PD, Hartmann JA, Spooner R et al. *World Psychiatry* 2018;17:133-42.

4. McGorry PD, Hickie IB, Yung AR et al. *Aust N Z J Psychiatry* 2006;40:616-22.
5. Fusar-Poli P, Solmi M, Brondino N et al. *World Psychiatry* 2019;18:192-207.
6. Mansell W, Harvey A, Watkins E et al. *J Cogn Psychother* 2009;23:6-19.
7. Plana-Ripoll O, Pedersen CB, Holtz Y et al. *JAMA Psychiatry* 2019;76:259-70.
8. Kendler KS. *World Psychiatry* 2018;17:241-2.
9. McGorry PD, Hickie IB (eds). *Clinical staging in psychiatry: making diagnosis work for research and treatment*. Cambridge: Cambridge University Press (in press).

DOI:10.1002/wps.20679

(McGorry PD, Nelson B. Transdiagnostic psychiatry: premature closure on a crucial pathway to clinical utility for psychiatric diagnosis. World Psychiatry 2019;18:359-360)

La psiquiatría transdiagnóstica sobrepasa y trasciende la clasificación

Durante la última década, aproximadamente, me he ocupado en desarrollar la ciencia y la práctica de las intervenciones psicológicas que se aplican en los trastornos psiquiátricos^{1,2}. Estas formulaciones, conocidas en conjunto como el enfoque transdiagnóstico, recientemente se han cuestionado en esta revista en un análisis sistemático³. En el análisis se extrajeron estudios de investigación que utilizaban el término “transdiagnóstico” en su título para incluir una mezcla heterogénea de metodologías y muestras. Los autores informan que pocos estudios cumplen los “criterios de Mansell”⁴ para la investigación transdiagnóstica en psiquiatría. En particular, los estudios eran criticados por su uso limitado de entrevistas diagnósticas estandarizadas y la falta de algún sistema de clasificación alternativo. Los estudios de tratamiento en el análisis por lo general mostraron que los desenlaces de las intervenciones transdiagnósticas y específicas de trastornos eran equivalentes.

Cada uno de los puntos anteriores fueron presentados como desventajas del enfoque transdiagnóstico. Explicaré aquí los fundamentos conceptuales de la estrategia transdiagnóstica con más detalle para poner en tela de juicio esa conclusión.

Los “criterios de Mansell” fueron inicialmente desarrollados por A. Harvey y sus colaboradores¹ para organizar la literatura de investigación existente sobre procesos cognitivos conductuales en trastornos psiquiátricos. En ese tiempo, el análisis proporcionó evidencia de que doce diferentes procesos eran compartidos en múltiples (al menos cuatro) trastornos. En otras palabras, ya estaba establecida la base transdiagnóstica de los procesos psicológicos en los trastornos mentales.

La literatura que es relevante al enfoque transdiagnóstico trasciende los artículos que utilizan la palabra “transdiagnóstico”. Por ejemplo, se dispone de una gran cantidad de literatura reproducida acerca de “p”, el factor de psicopatología general, en que raras veces se utiliza el término “transdiagnóstico”⁵. Esos estudios demuestran que se puede identificar un solo factor subyacente a los diversos síntomas de trastornos psiquiátricos y predice una gama de desenlaces médicos, de salud y socioeconómicos. Además, se podría mencionar la investigación del conectoma: estudios de redes cerebrales a gran escala han identificado las mismas vías neurales alteradas en diferentes trastornos psiquiátricos. En tiempos más recientes, un estudio de 402 pacientes con una gama de trastornos afectivos y psicóticos, equiparados con 608 controles sanos, identificó una sola red (en las regiones frontoparietales) que se

compartía entre los trastornos, y su nivel de alteración se representó en escalas de gravedad⁶.

Críticas anteriores a los sistemas de clasificación actuales por lo general han tratado de reemplazarlos con un nuevo sistema de clasificación, como un sistema dimensional. Sin embargo, el propósito del enfoque transdiagnóstico es diferente. Este consiste en identificar, utilizar y evaluar una teoría general de los trastornos mentales⁴. Esto implica tratar de comprender los procesos globales compartidos que trascienden el sistema de clasificación. Este enfoque científico es análogo a comprender la evolución por selección natural como el mecanismo de cambio que explica la variación en todos los organismos vivos que están clasificados⁷. Las intervenciones transdiagnósticas, pues, tienen como propósito aprovechar un proceso de cambio general, mediado por mecanismos neurales, independientemente del diagnóstico psiquiátrico. Además, la mayor parte de los métodos transdiagnósticos plantean un mecanismo que se halla en un proceso continuo con la población general, de manera que la delimitación estricta entre un diagnóstico clínico y un problema asintomático es menos decisiva para este campo de investigación¹.

El efecto más comúnmente evaluado de las intervenciones transdiagnósticas es todavía la reducción de síntomas. Sin embargo, el alivio de los síntomas solo es una posible variable para comparar y evaluar tratamientos. Otras variables útiles son eficiencia, costo-efectividad, accesibilidad y reducción del malestar referido por el paciente. Es necesario consultar a pacientes, público, profesionales clínicos, proveedores de servicios y autoridades sanitarias para determinar qué es lo que valoran. Una consecuencia de esta perspectiva más amplia es que demostrar reducción de síntomas equivalente para una intervención específica de trastorno es un resultado muy positivo de los tratamientos transdiagnósticos, pues por definición tienen menos necesidad de evaluación diagnóstica y ningún requisito en capacitación en múltiples modelos de diagnóstico y tratamiento⁴. Por otra parte, evidencia emergente indica que algunos tratamientos transdiagnósticos son más eficientes, por cuanto pueden lograr la misma reducción del malestar mediante un menor número de sesiones⁸.

Se suele plantear que estudios aleatorizados controlados son la norma de referencia de la evaluación del tratamiento. Sin embargo, por sí mismos no proporcionan evidencia de que una terapia psicológica funcione a través de los mecanismos que afirma. El efecto

podría dar lugar a la expectativa de que el tratamiento funcione (efecto placebo), o a través de simplemente charlar con un profesional. De nuevo, si seguimos los ejemplos exitosos de otras ciencias, como química, física e ingeniería, la prueba más robusta de una teoría es construir y evaluar un modelo operativo de un proceso⁹. Esta tradición comenzó con Galileo, continuó con el prototipo en el diseño de máquinas y hoy en día suele llevarse a cabo en simulaciones computacionales. Si el modelo se conduce de la misma manera que el sistema real en condiciones naturales, entonces la teoría que fundamenta al modelo ha de ser correcta. No hay un motivo *a priori* de por qué esto no se debiera aplicar también a la conducta humana, como ocurre con la teoría de la aerodinámica que fundamenta el diseño de aviones, por ejemplo. Nuestro equipo de investigación clínica utiliza Método de Niveles (MOL) como una intervención transdiagnóstica que difundimos ampliamente^{2,8}. Esta terapia se basa en la teoría de control perceptual, una teoría general de conducta derivada de ingeniería de control. Sus principios clave de control, conflicto y reorganización se han evaluado a través de la evaluación de modelos computacionales en comparación con datos conductuales⁹.

En suma, la psiquiatría transdiagnóstica está bien establecida, pero comprender su potencial transformador exige adoptar el enfoque científico apropiado. Análisis futuros habrán de evaluar una amplia literatura que incluya trastornos mentales generales y guías neuropsicológicas compartidas, y separar la evaluación del tratamiento y estudios de proceso. La investigación sobre el tratamiento

debe tomar en cuenta las múltiples perspectivas de diferentes interesados a la hora de determinar cómo indexar la evidencia sobre posibles beneficios de una estrategia transdiagnóstica. Por otra parte, la investigación de proceso debe basarse en la teoría, ser dirigida por las hipótesis e idealmente emular los paradigmas de modelo-prueba de otras ciencias. Un enfoque transdiagnóstico de esta clase tiene el potencial de generar un cambio de paradigma genuino, interdisciplinario en psiquiatría y salud mental.

Warren Mansell

School of Health Sciences, University of Manchester, Manchester, UK

1. Harvey AG, Watkins E. Cognitive behavioural processes across psychological disorders: a transdiagnostic approach to research and treatment. Oxford: Oxford University Press, 2004.
2. Alsawy S, Mansell W, Carey TA et al. *Int J Cogn Ther* 2014;7:334-59.
3. Fusar-Poli P, Solmi M, Brondino N et al. *World Psychiatry* 2019;18:192-207.
4. Mansell W, Harvey AG, Watkins E et al. *J Cogn Psychother* 2009;23:6-19.
5. Caspi A, Houts RM, Belsky DW et al. *Clin Psychol Sci* 2014;2:119-37.
6. Baker JT, Dillon DG, Patrick LM et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019;116:9050-9.
7. Mansell W, Carey TA, Tai SJ. *Psychopathol Rev* 2015;2:129-53.
8. Carey TA, Tai SJ, Stiles WB. *Prof Psychol Res Pr* 2013;44:405-14.
9. Carey TA, Tai SJ, Mansell W et al. *Prof Psychol Res Pr* 2017;48:175-82.

DOI:10.1002/wps.20680

(Mansell W. *Transdiagnostic psychiatry goes above and beyond classification*. *World Psychiatry* 2019;18:360-361)

Recomendaciones TRANSD: mejorando la investigación transdiagnóstica en psiquiatría

No hay duda de que la investigación transdiagnóstica en psiquiatría ha cobrado fuerza en años recientes. Sin embargo, es mucho menos claro lo que se quiere decir con investigación transdiagnóstica, y la repercusión que tiene sobre la práctica actual de la psiquiatría. El adjetivo “transdiagnóstico” en sí no existe en diccionarios en inglés, e incluso diccionarios médicos en línea recomiendan buscar por separado las palabras “trans” y “diagnóstico”. La palabra “transdiagnóstico” no es solo un neologismo, sino también se aplica exclusivamente a psiquiatría. Aunque los diagnósticos son ubicuos en la investigación y práctica de la medicina, no hay ejemplos consolidados de investigación transdiagnóstica en otras ramas de la medicina.

Para caracterizar el significado real y la repercusión clínica de la investigación transdiagnóstica en psiquiatría, recientemente se llevó a cabo un análisis sistemático siguiendo las guías de síntesis de evidencia más recientes¹. Aunque, por cierto, la palabra “transdiagnóstica” históricamente fue introducida por las teorías cognitivo-conductuales y los tratamientos de los trastornos de la conducta alimentaria², en ese análisis¹ no hubo ninguna restricción sobre cualquier definición *a priori* de la investigación transdiagnóstica. Por el contrario, el análisis se enfocó en artículos que informaban sobre cualquier tema transdiagnóstico: estudios de intervenciones (45%), cognición y procesos psicológicos (28%), temas neurocientíficos (13%), clasificación (4%) y de predicción (10%).

Para evaluar sistemáticamente la evidencia sin superponer a priori esquemas conceptuales de la investigación transdiagnóstica, en el análisis se realizó una prueba epistemológica y empíricamente

se incluyeron y buscaron artículos que autodenominaban transdiagnóstico mediante el uso explícito de la palabra “transdiagnóstico” en su título¹. Los análisis conceptuales de orden superior de iniciativas de investigación que implícitamente han adoptado un enfoque transdiagnóstico, como el proyecto de Criterios de Dominio de Investigación (RDoC), la estrategia Taxonomía Jerárquica de Psicopatología (HiTOP), el concepto del factor p (ninguno de los cuales ha remplazado aún a los sistemas de clasificación actuales en la práctica clínica), y el modelo de estadificación clínica, recientemente se han presentado y debatido con detalle en ésta³⁻⁵ y otras⁶ revistas científicas, y por consiguiente, no fueron el principal foco de atención del análisis sistemático¹.

El hallazgo central de este análisis fue que las designaciones transdiagnósticas en psiquiatría se aplican de una manera laxa y no estandarizada, abarcando varias conceptualizaciones diferentes y a menudo incoherentes¹. Por ejemplo, se esperaría que estudios que autodenominan transdiagnóstico a algo, abordan temas relacionados con el diagnóstico de trastornos mentales. Paradójicamente, algunos de los estudios analizados eran intrínsecamente incompatibles con un modelo transdiagnóstico debido a que investigaban síntomas y no trastornos o, en el extremo, no comunicaban siquiera información diagnóstica¹.

Otro ejemplo ilustrativo es el hecho de que los propios autores no están de acuerdo sobre el objetivo último de la investigación transdiagnóstica. Algunos de ellos sostienen que la investigación transdiagnóstica es un camino fundamental a la utilidad clínica para mejorar la clasificación y el diagnóstico en psiquiatría⁷, mientras

que otros aducen que el enfoque transdiagnóstico no se dirige principalmente a mejorar la clasificación del diagnóstico psiquiátrico sino más bien evalúa una teoría general de los trastornos mentales⁸. Otro ejemplo es el hecho de que, hasta la publicación de este análisis sistemático¹, se mantenían sin abordar las limitaciones empíricas e informar la calidad de la investigación transdiagnóstica: la evaluación y reconocimiento de las limitaciones específicas de un determinado dominio de conocimiento tiene la misma, sino es que más, importancia que celebrar sus éxitos.

Es muy posible que algunas versiones de un enfoque transdiagnóstico serán necesarias para mejorar la clasificación y el tratamiento en psiquiatría⁷. Lo que es seguro es que hasta que los estudios se continúen autodenominando de manera laxa e incoherente como transdiagnósticos sin reconocer alguna información diagnóstica, es improbable que la investigación transdiagnóstica se relacione con algún significado práctico para profesionales clínicos, pacientes y ejercicio médico. Asimismo, La comunicación deficiente del número y tipo de espectros transdiagnósticos impide la evaluación, el refinamiento y la integración final de los enfoques categóricos y dimensionales en la clasificación psiquiátrica.

El análisis sistemático reconoció que los enfoques categóricos transdiagnósticos que respetan la dimensionalidad son posibles en medicina orgánica así como en psiquiatría¹, pero esto exige la información transparente de los resultados. Por ejemplo, el estudio transdiagnóstico más importante publicado hasta la fecha, demostró que es posible notificar la información diagnóstica para casi todos los trastornos mentales de la ICD-10⁹. Asimismo, aunque es posible que las intervenciones transdiagnósticas puedan mostrar eficiencia, costo-efectividad, flexibilidad y satisfacción referida por el paciente superiores a las de intervenciones de diagnóstico específico⁸, demostrar esto exigiría análisis comparativos robustos específicamente realizados para evaluar la no inferioridad o superioridad del enfoque transdiagnóstico. Estos análisis son infrecuentes en la literatura actual¹.

El análisis sistemático aprovechó estas advertencias para adelantar seis recomendaciones para la investigación transdiagnóstica empírica: TRANSD¹. Las recomendaciones TRANSD son pragmáticas y se centran en mejorar la calidad de la evaluación y notificación de conceptos transdiagnósticos. Lo que es importante, no proporcionan alguna definición restrictiva *a priori* de los esquemas transdiagnósticos; por consiguiente, se pueden aplicar a diferentes temas y estimular la investigación decisiva en el campo.

La primera recomendación es tener una definición transparente del modelo de referencia (ICD, DSM, otros), que incluya tipos diagnósticos específicos, códigos oficiales, diagnósticos primarios frente a secundarios y entrevistas de evaluación diagnóstica. En segundo lugar, el criterio principal de valoración del estudio, diseño del estudio y la definición del concepto transdiagnóstico ha de informarse en el resumen y el texto principal. En tercer lugar, debería evaluarse el modelo conceptual del enfoque transdiagnóstico –a través de diagnósticos (que comparan diferentes diagnósticos categóricos de ISD/DSM entre sí), diagnósticos que van más allá (utilizar información diagnóstica de ICD/DSM para ir más allá de la misma, evaluando nuevos conceptos diagnósticos como biotipos), otros (con una explicación del modelo conceptual)–. En cuarto lugar, se deberían indicar las categorías diagnósticas, espectros diagnósticos y muestras no clínicas en las cuales se está evaluando el concepto transdiagnóstico y luego validando. En quinto lugar, se debería mostrar el grado de mejora del enfoque transdiagnóstico tomando en cuenta el enfoque diagnóstico específico a través de análisis comparativos específicos. En sexto lugar, la posibilidad de generalización del concepto transdiagnóstico debería demostrarse a través de estudios de validación externa.

Cabe esperar que estas recomendaciones mejoren la transparencia y la congruencia de la siguiente generación de investigación transdiagnóstica, superando las limitaciones actuales del conocimiento y beneficiando a la atención psiquiátrica.

Paolo Fusar-Poli

Early Psychosis: Interventions and Clinical-detection (EPIC) lab, Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK; OASIS Service, South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK; Department of Brain and Behavioral Science, University of Pavia, Pavia, Italy

1. Fusar-Poli P, Solmi M, Brondino N et al. *World Psychiatry* 2019;18:192-207.
2. Fairburn CG, Cooper Z, Shafran R. *Behav Res Ther* 2003;41:509-28.
3. Parnas J. *World Psychiatry* 2014;13:46-7.
4. Fusar-Poli P, McGorry PD, Kane JM. *World Psychiatry* 2017;16:251-65.
5. Wittchen H-U, Beesdo-Baum K. *World Psychiatry* 2018;17:298-9.
6. Caspi A, Houts RM, Belsky DW et al. *Clin Psychol Sci* 2014;2:119-37.
7. McGorry PD, Nelson B. *World Psychiatry* 2019;18:359-60.
8. Mansell W. *World Psychiatry* 2019;18:360-1.
9. Fusar-Poli P, Rutigliano G, Stahl D et al. *JAMA Psychiatry* 2017;74:493-500.

DOI:10.1002/wps.20681

(Fusar-Poli P. TRANSD recommendations: improving transdiagnostic research in psychiatry. *World Psychiatry* 2019;18:361-362)

Enfermedad mental en familiares de académicos exitosos: implicaciones para la investigación en psicopatología y creatividad

La relación entre creatividad y psicopatología es un tema de investigación antiguo¹. Se define la creatividad como la capacidad para producir algo nuevo, original, útil y valioso, por ejemplo en los dominios del arte, la ciencia o la tecnología. Se está debatiendo si la naturaleza de la creatividad es general o específica de dominio¹. La relación supuesta entre creatividad y psicopatología se ilustra como una curva en U invertida, es decir, se piensa que la vulnerabilidad o los bajos niveles de psicopatología se asocian con creatividad, la cual disminuye conforme aumenta la psicopatología¹.

Kyaga et al² juntaron información de registro sobre diagnóstico psiquiátrico con información de censo sobre estado laboral autoinformado. Observaron que individuos con trastorno bipolar y hermanos sanos de personas con esquizofrenia o trastorno bipolar estaban sobrerrepresentados en las profesiones científicas y artísticas. Power et al³, en un estudio de población en Islandia, observaron que las puntuaciones de riesgo poligénico más altas en esquizofrenia y trastorno bipolar se asociaban a membresía de una sociedad artística o profesión creativa, lo cual no se pudo

explicar por la mayor relación entre individuos creativos y aquellos con psicosis.

Por lo general, consideramos que alguien es creativo a posteriori, sobre la base de sus logros reconocidos. Sin embargo, las medidas contemporáneas de creatividad típicamente se basan en pruebas psicométricas¹ o situación laboral autoinformada^{2,3}. Tales enfoques tienen validez limitada pues, de hecho, pueden medir una disposición hipotética o una aspiración personal.

Por lo tanto, aplicamos un nuevo enfoque al tema mediante el estudio de la frecuencia de enfermedades mentales entre los familiares de académicos exitosos, es decir, personas con puestos titulares en universidades. Presumimos que tal población reflejaría un logro creativo casi objetivo en comparación con la población de fondo.

Diseñamos un estudio con elementos de estudios de cohortes equiparadas y estudios de casos y controles. Recibimos los números de identificación personal de todos los empleados científicos en puestos titulares en tres universidades danesas: de Copenhague, Aarhus y el sur de Dinamarca. Fueron en total 11.803 individuos (referidos como “académicos”). Estos académicos fueron equiparados en una proporción de 1:6 en edad, género y municipio de residencia con controles seleccionados en forma aleatoria de la población de fondo. A través del Registro Civil Danés, identificamos familiares de primero y segundo grado de académicos y controles. Dividimos esta población en cinco subgrupos: niños, padres, abuelos, hermanos y primos/primas. Se excluyó a nietos debido a corta edad.

Del Registro de Investigación Central Psiquiátrica, obtuvimos información sobre diagnósticos psiquiátricos en académicos, controles y sus familiares, y agrupamos estos diagnósticos siguiendo la jerarquía de la ICD-10: esquizofrenia, psicosis no afectiva, trastorno bipolar, melancolía, cualquier otro trastorno mental o ningún diagnóstico psiquiátrico.

Al comparar los familiares de académicos y controles, ajustamos con respecto a edad y género. Además, ajustamos tomando en cuenta el nivel de inteligencia, ya que se ha demostrado que este es un factor de riesgo epidemiológico importante para esquizofrenia⁴ y por tanto representa un factor de confusión. Utilizamos el nivel educacional (obtenido de estadísticas de Dinamarca) como un sustituto de inteligencia.

Se analizaron los cinco subgrupos de familiares en un modelo logístico, en el que “la relación con académico o control” era la variable dependiente y los seis resultados diagnósticos la variable independiente, ajustada con respecto a formación educativa, género y edad. Los académicos y los controles fueron analizados por separado sin covariar respecto al nivel educativo. Todos los datos fueron anonimizados, y los autores no tuvieron acceso a algún dato que pudiese identificar a individuos. El estudio fue aprobado por el Comité Nacional Danés de Ética e Investigación en Salud y por las administraciones de las universidades.

La población total comprendió 588.532 individuos: 11.805 académicos; 70.818 controles; 69.325 familiares de académicos y 436.584 familiares de controles. El cociente de probabilidades (OR) para que los académicos tuvieran un diagnóstico de algún trastorno mental fue significativamente ($p < 0,05$) más bajo que para los controles (OR: 0,44; IC del 95% [IC 95%]: 0,40-0,49). Esto también

fue aplicable al trastorno bipolar (OR: 0,43; IC 95%: 0,27-0,70) lo mismo que para esquizofrenia (OR: 0,17; IC 95%: 0,11-0,26).

Hubo un incremento significativo en el riesgo de esquizofrenia entre hermanos (OR: 1,92; IC 95%: 1,62-2,27), hijos (OR: 1,85; IC 95%: 1,38-2,48) y primos/primas (OR: 1,50; IC 95%: 1,15-1,96) de los académicos. Para el trastorno bipolar, el OR estuvo significativamente aumentado entre padres (OR: 1,38; IC 95%: 1,10-1,74), abuelos (OR: 1,43; IC 95%: 1,03-1,98) y sobrinos/sobrinas (OR: 1,62; IC 95%: 1,04-2,50) de académicos, mientras que la significancia fue límite ($p = 0,05$) para los hermanos de académicos. El riesgo de esquizofrenia estuvo significativamente aumentado en medios hermanos maternos, pero no paternos, de académicos. El riesgo de cualquier otro trastorno mental fue significativamente más bajo entre los hijos de académicos (OR: 0,75; IC 95%: 0,69-0,82) y primos/primas (OR: 0,72; IC 95%: 0,67-0,78).

Este estudio muestra que, si bien académicos exitosos como un grupo son menos propensos a trastornos mentales que la población de fondo, son más elevadas las tasas de esquizofrenia y enfermedad bipolar entre sus familiares biológicos. Por otra parte, otros trastornos mentales son menos frecuentes entre familiares de académicos. Dada nuestra hipótesis a priori, consideramos que este estudio respalda la idea de un vínculo entre creatividad y vulnerabilidad a enfermedades mentales. Reconocemos, no obstante, que la asociación entre posición académica y tasas más elevadas de esquizofrenia y trastorno bipolar en familiares puede deberse a otros múltiples factores.

La relación postulada entre creatividad en académicos exitosos y el incremento del riesgo de esquizofrenia y trastorno bipolar en sus familiares al parecer es mediada por una vulnerabilidad que no se manifiesta como un trastorno mental patente en los académicos, lo cual es congruente con el modelo de la curva en U invertida.

Josef Parnas^{1,2}, Karl Erik Sandsten³, Claus Høstrup Vestergaard⁴, Julie Nordgaard^{5,6}

¹Mental Health Center Glostrup, Broendby, Denmark; ²Center for Subjectivity Research, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; ³Early Psychosis Intervention Center, Region Zealand, Roskilde, Denmark; ⁴Research Unit for General Practice, Department of Public Health, Aarhus University, Aarhus, Denmark; ⁵Mental Health Center Amager, Copenhagen, Denmark; ⁶Institute of Clinical Medicine, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

C.H. Vestergaard fue financiado por un apoyo económico irrestricto de la Fundación Lundbeck (R155-2012-11280). Los autores agradecen al ex decano de la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad de Copenhague, U. Waever, y al ex Rector de la Universidad de Copenhague R.A. Hemmingsen por facilitar el estudio, y están agradecidos con M. Vestergaard y la red de investigación MEPRICA.

1. Kaufman JC. Creativity and mental illness. Cambridge: Cambridge University Press, 2014.
2. Kyaga S, Lichtenstein P, Boman M et al. Br J Psychiatry 2011;199:373-9.
3. Power RA, Steinberg S, Bjornsdottir G et al. Nat Neurosci 2015;18:953-5.
4. Kendler KS, Ohlsson H, Sundquist J et al. Am J Psychiatry 2015;172:259-65.

DOI:10.1002/wps.20682

(Parnas J, Sandsten KE, Vestergaard CH, Nordgaard J. Mental illness among relatives of successful academics: implications for psychopathology-creativity research. World Psychiatry 2019;18:362-363)

Personificación y la mirada del otro en trastornos de la alimentación y de la conducta alimentaria

Los trastornos de alimentación y de la conducta alimentaria (FED) se definen principalmente sobre la base de anomalías de la conducta, pero hay un acuerdo general en que estos son epifenómenos secundarios a un núcleo psicopatológico más básico, es decir, una preocupación anómala por el aspecto corporal y el peso de sí mismo¹. Cada vez se dispone de más evidencia teórica y empírica para caracterizar mejor los FED mediante trastornos específicos de la personificación².

Para determinar la clase de trastorno corporal que caracteriza a las personas con FED, necesitamos preliminarmente distinguir entre el sujeto-cuerpo como experiencialmente diferente del objeto-cuerpo³. Con el primero designamos la experiencia no mediada, en primera persona, de sí mismo como un agente personificado espaciotemporal. Con el segundo indicamos el cuerpo investigado desde la perspectiva de una tercera persona como una entidad que existe en el mundo externo (por ejemplo, por las ciencias naturales), o percibido desde fuera (por ejemplo, cuando me miro en un espejo). La visión es la modalidad sensitiva a través de la cual percibo mi cuerpo desde fuera como un objeto-cuerpo, mientras que percibo mi sujeto-cuerpo desde dentro a través de coenestesia.

Además de estas dos dimensiones, puedo percibirme a mí mismo como mi propio cuerpo cuando es mirado por otra persona⁴. Sentirse mirado por otro puede experimentarse como amenazante. El Otro puede amenazarme con daño corporal, pues también puede ser una amenaza para la disposición de mi mundo. Cuando me siento mirado por el Otro, de pronto el mundo puede llegarme en forma diferente. El mundo ya no se ajusta cómodamente en torno a mi punto de vista y ahora está dispuesto en torno a la ventaja del Otro. Me siento juzgado por la mirada de Otro. Me siento avergonzado u orgulloso, y estos sentimientos reflejan los significados y valores de Otro. No obstante, me reconozco a mí mismo en la mirada de Otro. Su mirada me define, me afecta en lo más íntimo.

El fenómeno de la mirada al parecer es específico para los seres humanos, y sin embargo también primates no humanos muestran signos de estimulación corpórea en situaciones en las cuales son mirados. Mirar parece ser un estímulo prominente que despierta atención e induce respuestas en la conducta, por ejemplo, huir o luchar. Lo que es específico en los humanos es que la mirada de otro no es solo una amenaza a la integridad física, sino también a la mismidad y la identidad. Puedo sentirme cosificado por la mirada de Otro, y reducido a la experiencia externa de mi propio cuerpo. Mi cuerpo puede tomar la forma que la mirada de Otro le impone.

En nuestra especie, el efecto negativo de sentirse un cuerpo para Otros es cosificación, negación de la libertad y reducción a la apariencia. Cuando me siento mirado por el Otro, siento la negación de mi posibilidad de imaginarme ser “alguien más” que el “que” o “simple objeto” que soy. El poder de la mirada de Otro puede producir un desequilibrio entre “yo soy” y “yo puedo”.

En condiciones normales, la forma en que experimento mi cuerpo es el resultado de la dialéctica entre la coenestesia y la vista. La experiencia corporal no solo está influida por la forma en que me siento a mí mismo, sino también por la forma en que siento que me miran los Otros: yo siendo un cuerpo para Otros.

Dado que la percepción de mi cuerpo en primera persona está basada en coenestesia, mientras que la tercera persona está basada

en el sentido de la visión, podemos llamar a esto equilibrio dinámico entre la percepción del propio cuerpo a través de la coenestesia y a través de la mirada de Otro la proporción óptico-coenestésica -un requisito preliminar para construir un sentido seguro y confiable del yo corporal y la identidad personal.

En las raíces de la experiencia corporal anormal en personas con FED hay un trastorno de la proporción óptico-coenestésica. Las personas con FED experimentan su cuerpo como un objeto que es mirado por otro, más que desde el punto de vista coenestésico o desde una perspectiva en primera persona⁵. Lo que parece faltarles es la percepción coenestésica de su propio cuerpo como la forma más primitiva y básica de autopercepción⁶. Sus sentimientos corporales son discontinuos en el curso del tiempo y se sienten extraños con respecto a su propio cuerpo⁷.

Puesto que su experiencia de su cuerpo desde dentro es defectuosa o incongruente, hacen frente a esto percibiendo su cuerpo desde fuera a través de la mirada de Otro. La forma en que se sienten mirados por los Otros es el modo principal en que se sienten a sí mismos y definen su identidad⁸. Su cuerpo les es dado principalmente como un objeto “para verse”. Es un cuerpo expuesto y sujeto a la mirada de Otro y por tanto reducido a su apariencia.

Particularmente relevante para comprender a las personas con FED es visualizar en la mirada de Otro una especie de prótesis visual que los ayuda a sentir su propio cuerpo. Sentir el propio cuerpo como un objeto que es mirado por otro tiene un efecto doble: los hace sentir vergüenza y repulsión de su propio cuerpo, pero también los ayuda a recuperar un sentido de sí mismos, “unidad” y “condensación”. Este fenómeno es ejemplificado mediante las siguientes micronarrativas: “La forma en que me siento depende de la forma en que me siento mirado por los demás”, “a veces me focalizo a mí mismo a través de la mirada de los demás”, “aun cuando piense que la forma en que los otros me evalúan es incorrecta, no puedo prescindir de ello”.

A las personas con FED les preocupa la timidez ante el público, por contraposición a la timidez privada. En nuestra cultura, se afirma que la predominancia de la vista afecta a la experiencia de sí mismo y a la comprensión de sí mismo⁹. Nuestra era puede verse como el tiempo de la desproporción óptica-coenestésica. Una tendencia análoga a atender los aspectos del propio yo corporal que son asuntos de representación en público (es decir, la apariencia corporal), más que con aspectos más encubiertos (por ejemplo, sensaciones corporales, sensaciones emocionales y creencias íntimas sobre uno mismo), también afecta a las personas con un diagnóstico de FED.

En estas personas, la proporción dialéctica óptico-coenestésica es defectuosa pues la posibilidad de sentirse a sí mismos está debilitada o amenazada por paroxismos coenestopáticos y emocionales. Esas personas se sienten extrañas con respecto a su propio cuerpo, y sus sensaciones corporales son discontinuas en el curso del tiempo. Esto parece indicar que la mirada del Otro no solo es una fuente de “negación” intimidante y vergonzosa de su capacidad para trascender su mera corporalidad objetiva, sino también un recurso anhelado a través del cual finalmente pueden definirse a sí mismos: -una autoprótesis óptica.

Giovanni Stanghellini

Department of Psychological, Humanistic and Territorial Sciences, G. D'Annunzio University, Chieti, Italy; D. Portales University, Santiago, Chile

1. Fairburn CG, Harrison PJ. *Lancet* 2003;361:407-16.
2. McBride HL, Kwee JL (eds). *Embodiment and eating disorders. Theory, research, prevention and treatment*. London: Routledge, 2018.
3. Stanghellini G. *World Psychiatry* 2009;8:56-9.
4. Sartre JP. *Being and nothingness*. New York: Washington Square Press, 1943.
5. Stanghellini G. *Eat Weight Disord* 2005;10:21-7.

6. Stanghellini G, Mancini M. *The therapeutic interview. Emotions, values, and the life-world*. Cambridge: Cambridge University Press, 2017.
7. Stanghellini G, Trisolini F, Castellini G et al. *Psychopathology* 2014;48:18-24.
8. Stanghellini G, Castellini G, Brogna P et al. *Psychopathology* 2012;45:147-58.
9. Jay M. *Downcast eyes: the denigration of vision in twentieth-century French thought*. Berkeley: University of California Press, 1994.

DOI:10.1002/wps.20683

(Stanghellini G. *Embodiment and the Other's look in feeding and eating disorders. World Psychiatry* 2019;18:364-365)

iSupport: una intervención en línea de la WHO para cuidadores informales de personas con demencia

En 2015, se estimó que 47 millones de personas en el mundo padecían demencia, cifra que aumentará a 75 millones en 2030 y a 132 millones hacia 2050. Se espera que casi 9,9 millones de personas presenten demencia cada año, lo cual se traducirá en un nuevo caso cada tres segundos. Aunque la demencia ocurre en todos los niveles de posición socioeconómica, casi un 60% de los individuos con demencia en la actualidad vive en países con bajos y medianos ingresos (LMIC) y se espera que la mayoría de los nuevos casos (71%) ocurran en esos países¹. La mayoría de las personas con demencia en tales países no tienen acceso a atención y apoyo².

Para fomentar un mundo en el cual se prevenga la demencia y las personas con demencia y sus cuidadores vivan bien y reciban el cuidado y apoyo que necesitan, la Organización Mundial de la Salud (WHO) desarrolló un Plan de Acción Global sobre Respuesta de Salud Pública a la Demencia para 2017-2025¹. El apoyo para la familia y otros cuidadores no remunerados se incluye como uno de los siete campos de acción. La investigación en países con diferentes niveles de desarrollo ha demostrado que ser un cuidador puede afectar la salud física y mental, el bienestar y las relaciones sociales¹.

En el Plan Global, el objetivo para 2025 es que un 75% de los 194 países integrantes de la WHO proporcione apoyo y programas de capacitación para cuidadores de personas con demencia que estén ajustados a sus necesidades. La investigación en diferentes contextos de recursos en todo el mundo ha demostrado que programas que mejoran el conocimiento y las habilidades de proporcionar cuidado, como hacer frente a cambios en la conducta, tienen una repercusión beneficiosa en la carga, depresión y bienestar de los cuidadores³.

Aunque los programas de formación en persona han demostrado un efecto beneficioso, es difícil llevarlos a cabo en los LMIC, debido que se carece de las condiciones preliminares para la implementación sostenible. Hay una percepción limitada sobre la demencia y la necesidad de capacitación y apoyo de cuidadores no remunerados¹. Sin embargo, aun cuando en los países se tenga conciencia, las limitaciones en la financiación de los cuidados a largo plazo y la infraestructura, que incluyen una escasez de profesionales formados, dificultarán la implementación⁴.

Utilizar la Internet podría tener ventajas para superar las dificultades que conlleva la formación directa en programas de apoyo para cuidadores de personas con demencia en los LMIC⁵. Puede ser útil llegar a más cuidadores e incrementar la cobertura de servicios, pues el número de usuarios de Internet y la penetración de Internet rápidamente está aumentando en todo el mundo; Internet World Stats estimó más de 4200 millones de usuarios y un 55% de

penetración en 2018. Como lo señala la WHO, la salud electrónica es crucial para lograr la cobertura de salud universal.

Aunque todavía es bajo el uso de intervenciones a través de Internet para mejorar la salud mental en los LMIC, estudios iniciales demuestran su potencial para mejorar la salud mental de cuidadores, su capacidad para adaptarse y autoeficacia, por lo menos en países con altos ingresos⁶. A fin de abordar las necesidades urgentes de apoyo a cuidadores en todo el mundo, la WHO ha desarrollado iSupport, como un primer paso para cerrar esta brecha. Asimismo, se llevó a cabo un estudio piloto pequeño para estudiar su utilización y repercusión en India⁷.

El contenido de iSupport está basado en el modelo innovador de Kitwood⁸, en el cual la individualidad de alguien con demencia es central, y en el cual la atención se considera esencialmente como interacción, de acuerdo con las necesidades, personalidad y capacidad de cada individuo. La conducta de personas con demencia no solo es un reflejo del funcionamiento de su cerebro, sino también un resultado de su personalidad y adaptación, historial de vida, estado de salud y entorno social y físico. En iSupport, estos elementos son integrados en los ejercicios.

Las técnicas que sirvieron de fundamento terapéutico para desarrollar iSupport están basadas en programas que demostraron algún efecto beneficioso, tales como elementos de terapia cognitiva conductual, como psicoeducación, relajación, activación conductual, replanteamiento cognitivo y algunos elementos de solución de problemas⁶.

iSupport está dirigido a cuidadores con sentimientos de estrés o carga, o problemas de salud mental leves a moderados, como síntomas de depresión o ansiedad. Las personas con síntomas de salud mental graves probablemente se benefician más de un profesional de la salud mental. Sin embargo, cuando es escasa la accesibilidad a los profesionales de la salud mental, podrían de todas maneras desear participar en iSupport y beneficiarse del mismo.

La versión genérica de iSupport está accesible gratuitamente en www.isupportfordementia.org. El programa en línea incluye cinco temas: a) qué es la demencia (una lección); b) ser cuidadores (cuatro lecciones); c) cuidarme a mí (tres lecciones); d) proporcionar cuidados cotidianos (cinco lecciones); y e) lidiar con la conducta cambiante (diez lecciones). Cada lección presenta información sobre un tema específico y proporciona ejercicios de participación interactiva relacionados con este tema. Al usuario se le da retroalimentación instantánea.

Puesto que la deserción es común en los programas virtuales, es importante ajustar componentes y duración de las lecciones, tanto

más porque los cuidadores a menudo experimentan limitaciones de tiempo a consecuencia de su papel de cuidadores⁶. iSupport permite a cuidadores seleccionar lecciones que son atractivas y más relevantes para ellos.

iSupport fue desarrollado como un programa en línea o basado en Internet, pero también puede estar vinculado con una plataforma de cuidador (por ejemplo, un grupo de Facebook), un tutor o un grupo de apoyo en persona. Los contactos con otros cuidadores o un tutor podrían tener valor añadido; sin embargo, no siempre se dispone de los recursos humanos que se necesitan para moderar o guiar, en particular en países menos desarrollados.

Cuando los países desean implementar iSupport, se necesita traducción y adaptación del programa. Suponemos que iSupport puede ser útil en diferentes contextos culturales para diferentes grupos de cuidadores, si se hacen adaptaciones apropiadas al contexto y la cultura para validez ecológica⁹. Por ejemplo, para cuidadores de personas con demencia, han de examinarse diferencias generacionales dentro de las culturas.

La WHO proporciona una guía estandarizada para traducción y adaptación (disponible para quien la solicite en whodementia@who.int) para garantizar que la versión local de iSupport sea exacta y congruente con la versión genérica, pero al mismo tiempo apropiada para el grupo de cuidadores de familia local que se elija como objetivo. La guía describe el proceso para traducir y adaptar la versión genérica en inglés y los cambios reales que podrían ser inadecuados en el programa, como palabras específicas, nombres y vínculos con organizaciones de Alzheimer locales y servicios de cuidado y apoyo. En varios países, iSupport en la actualidad se está adaptando e implementando, por ejemplo en India, China, Japón, Portugal, Brasil, Australia y Países Bajos. En un siguiente paso, se estudiará la funcionalidad y eficacia de iSupport y se harán las mejoras adicionales de este curso global. A petición de algunos países, en breve estará disponible un manual genérico en copia impresa de iSupport para adaptación e implementación a los contextos locales.

Anne Margriet Pot¹, Dolores Gallagher-Thompson², Lily D. Xiao³, Bernadette M. Willemse⁴, Iris Rosier⁴, Kala M. Mehta², Diana Zandi¹, Tarun Dua¹, e iSupport development team

¹World Health Organization, Geneva, Switzerland; ²Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA; ³School of Nursing and Health Sciences, Faculty of Medicine, Nursing and Health Sciences, Flinders University, Adelaide, Australia; ⁴Netherlands Institute on Mental Health and Addiction, Utrecht, The Netherlands

El desarrollo de iSupport fue financiado por un apoyo económico de la Alzheimer Association US, el Ministerio de Salud, Bienestar y Deporte de Países Bajos y la Alzheimer Disease International. Los autores son los únicos responsables de los puntos de vista expresados en esta carta y no necesariamente representan los puntos de vista, decisiones o políticas de las instituciones a las cuales están afiliados. El equipo de desarrollo de iSupport incluyó a E Albanese, N. Batsch, U. Baruah, K. Edwards, K. Egan, D. Gallagher-Thompson, M. Guerra, J. Holroyd-Leduc, T. Kwok, K. Mehta, M. Prins, S. Loganathan, I. Rosier, P. Shivakumar, I. van Asch, M. Varghese, H. Wang, B. Willemse, M. Wortmann y L. Xiao. La Secretaría de la WHO incluyó a Brunier, K. Carswell, T. Dua, A.M. Pot, D. Rekke, K. Seeher, M. van Ommeren, S. Saxena y D. Zandi.

1. World Health Organization. Global action plan on the public health response to dementia 2017-2025. Geneva: World Health Organization, 2017.
2. Pot AM, Beard J (eds). Towards long-term care systems in sub-Saharan Africa. Geneva: World Health Organization, 2017.
3. Gilhooly KJ, Gilhooly ML, Sullivan MP et al. BMC Geriatr 2018;16:106.
4. Pot AM, Briggs AM, Beard JR. J Am Med Dir Assoc 2018;19:725-7.
5. Arjadi R, Nauta MH, Chowdhary N et al. Glob Ment Health 2015;2:e12.
6. Egan KJ, Pinto-Bruno AC, Bighelli I et al. J Am Med Dir Assoc 2018;19:200-6.
7. Mehta KM, Gallagher-Thompson D, Varghese M et al. Trials 2018;19:271.
8. Kitwood T. Dementia reconsidered. The person comes first. Berkshire: Open University Press, 1997.
9. Gearing RE, Schwalbe CS, MacKenzie MJ et al. Int J Soc Psychiatry 2013;59: 671-81.

DOI:10.1002/wps.20684

(Pot AM, Gallagher-Thompson D, Xiao LD et al. iSupport: a WHO global online intervention for informal caregivers of people with dementia. *World Psychiatry* 2019;18:365-366)

Correlación genoambiental evocativa entre riesgo genético para esquizofrenia y victimización por acoso

La victimización por acoso (BV) es un factor de riesgo para la presentación de experiencias y trastornos psicóticos^{1,2}. Utilizamos datos de TRAILS (TRacking Adolescents' Individual Lives Survey), un estudio longitudinal de cohortes de preadolescentes neerlandeses³, para estudiar la relación entre puntuación de riesgo poligénico para esquizofrenia (SCZ-PRS) y BV, y el posible rol que desempeña la BV como mediadora del efecto de riesgo genético para esquizofrenia en la presentación de signos psicóticos a una edad más avanzada.

Se consideraron tres rondas de evaluación de TRAILS: T1 (10-12,5 años de edad), T2 (12,4-14,6 años de edad) y T3 (14,8-18,3 años de edad). Evaluamos IQ utilizando la Escala de Inteligencia de Wechsler para Niños (WISC) administrada en T1; BV a través de puntuaciones de nominación por pares en T1 y T2; aptitud social en T1 utilizando el Juego en Clase Revisado (RCP); agresividad relacional referida por maestro mediante escalas de Likert en T2; y experiencias psicóticas en el curso de la vida utilizando la Escala de Evaluación Comunitaria de Experiencias Psíquicas en T3.

Imputamos datos genotípicos de TRAILS utilizando Sanger Imputation Service (referencia de fase 3 de 1000 Genomas GRCh37/hg19). Excluimos a hermanos y alumnos con educación especial, verificamos calidad de genotipo, derivamos componentes genómicos para control con respecto a ascendencia, y calculamos puntuaciones de riesgo poligénico (PRS) individuales para esquizofrenia, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, autismo, trastorno bipolar, depresión mayor y trastorno obsesivo-compulsivo utilizando procedimientos estándar⁴. Nos centramos en PRS-6 (incluyendo variantes con valor $p < 0,05$ para la asociación), una medida de riesgo genético que generó la precisión de predicción más alta para esquizofrenia⁵. Dividimos la muestra en terciles de PRS que reflejaban un riesgo bajo, mediano y alto.

Exploramos si BV tenía una distribución uniforme entre diferentes grupos genéticos, y si BV mediaba la trayectoria del riesgo genético a las experiencias psicóticas. Para la primera evaluación, calculamos una ANOVA utilizando BV en T1 y T2 (por separado) como variables dependientes; terciles de PRS como factor; género,

WISC y cinco componentes de ascendencia genómica como covariables matizadas (bootstrap acelerado corregido con respecto a sesgo, 1000 repeticiones). Para la evaluación posterior, calculamos análisis de mediación utilizando experiencias psicóticas en T3 como variable dependiente, BV en T1 y T2 (por separado) como mediadores, y la PRS como un predictor multicategorico (contraste secuencial; mismas variantes que antes más intervalo de tiempo de victimización-psicosis; centrado en la media; bootstrap con 5.000 repeticiones; corrección de Cribari-Neto).

Para tomar en cuenta diferentes informantes de BV, calculamos adicionalmente un modelo de mediación utilizando el producto de jerarquía de nominación por pares y puntuaciones de agresividad relacional en T2. Evaluamos otras puntuaciones de nominación por pares y riesgo genético para otros trastornos a fin de evaluar la especificidad de los efectos. Además, exploramos si el efecto de SCZ-PRS sobre BV era mediado por la aptitud social evaluada en T1.

Los análisis en T1 no mostraron efectos en PRS significativos (N=650, $p > 0,05$ para todos). El ANOVA en T2 mostró un efecto en PRS significativo en BV (N=625; $F_{2611}=3,4$; $p=0,033$, n^2 parcial=0,011; potencia observada=64%). Individuos con PRS elevada tuvieron mayores puntuaciones de nominación por pares en comparación con sujetos con PRS mediana (N=417; $p=0,017$) al igual que con una muestra combinada de individuos con riesgo bajo/mediano (N=625, $F_{1,613}=6,3$, $p=0,012$, n^2 parcial=0,01, potencia observada 71%). SCZ-PRS se asoció directamente con BV en T2, sin mediación significativa por competencia social en T1 (N=558, efecto parcialmente estandarizado=0,011). El análisis de mediación en T2 reveló un efecto indirecto significativo de riesgo genético sobre experiencias psicóticas en T3 (N=610, efecto parcialmente estandarizado=0,031). Las víctimas sufrieron experiencias psicóticas más frecuentes en T3 (N=610; $p=0,018$). Estos resultados indican que BV medió parcialmente el efecto de SCZ-PRS sobre la frecuencia de síntomas psicóticos desarrollados en T3. Cuando se evaluó BV con base en el informe de pares y maestros en T2, el efecto fue incluso más grande pese a una reducción en el tamaño de la muestra (N=390; $p=0,002$). Sólo el riesgo genético para esquizofrenia, y no para otros trastornos, se relacionó con BV. Solo la nominación por pares para BV, no otros parámetros de nominación por pares, se asoció a síntomas psicóticos ulteriores.

En resumen, encontramos que adolescentes de 13 a 14 años con más SCZ-PRS experimentaban acoso más grave que sus pares con SCZ-PRS más baja, y que la BV mediaba parcialmente el efecto del riesgo genético sobre el desarrollo de síntomas psicóticos subsiguientes. Un mecanismo posible a través del cual puede ocurrir esta mediación es la correlación genoambiental evocativa, es decir, el portador de riesgo genético evoca reacciones específicas de otros individuos, como acoso. El efecto es pequeño (1% de la varianza) pero es congruente con otros efectos comunicados, por ejemplo, SCZ-PRS contribuye cuando mucho con 1,2% a la varianza de síntomas de pacientes con esquizofrenia.

Nuestros tamaños de muestra son pequeños para un estudio de genética conductual, una limitación que tratamos de resolver mediante la acumulación de variantes de riesgo en terciles de PRS. La nominación por pares es solo una forma de evaluar la BV y los resultados pueden diferir con base en otros informantes^{6,7}. Sin embargo, los hallazgos persistieron al evaluar la BV con base en los reportes de compañeros/maestros. Cabe destacar la importancia de que no utilizamos autoinformes, los cuales pueden estar sujetos a la influencia de paranoia. La recolección de datos prospectivos redujo el riesgo de sesgo retrospectivo de recuerdo.

Estudiamos el riesgo de esquizofrenia, pero utilizamos episodios psicóticos como un sustitutivo clínico. El riesgo de esquizofrenia puede solaparse solo parcialmente con el riesgo de psicosis, pero se desconocen las variantes de riesgo para psicosis. En la medida en que la transferencia del riesgo genético a síntomas clínicos es mediada por el riesgo ambiental⁸, nuestros hallazgos representan un llamado para medidas que antagonicen BV de individuos vulnerables a fin de apoyar la prevención de la salud mental^{6,9}.

Giulio Pergola^{1,2}, Marco Papalino¹, Barbara Gelao¹, Leonardo Sportelli¹, Wilma Vollerbergh³, Ignazio Grattagliano⁴, Alessandro Bertolino^{1,5}

¹Department of Basic Medical Science, Neuroscience and Sense Organs, University of Bari Aldo Moro, Bari, Italy; ²Lieber Institute for Brain Development, Johns Hopkins Medical Campus, Baltimore, MD, USA; ³Department of Interdisciplinary Social Science, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands; ⁴Department of Educational Sciences, Psychology and Communication, University of Bari Aldo Moro, Bari, Italy; ⁵Psychiatry Unit, Bari University Hospital, Bari, Italy

Los autores agradecen A.J. Oldehinkel y al Consorcio TRAILS por compartir los datos, a G. Arciero y T. Quarto por sus comentarios esclarecedores, y a P. Di Carlo por su asesoría metodológica. El estudio fue financiado por el European Union's Horizon 2020 bajo el programa de acción Marie Skłodowska-Curie FLOURISH (no. 798181).

1. Singham T, Viding E, Schoeler T et al. JAMA Psychiatry 2017;74:1112-9.
2. Radua J, Ramella-Cravaro V, Ioannidis JPA et al. World Psychiatry 2018;17:49-66.
3. Oldehinkel AJ, Rosmalen JGM, Buitelaar JK et al. Int J Epidemiol 2015;44:76-76n.
4. Chen Q, Ursini G, Romer AL et al. Brain 2018;141:1218-28.
5. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Nature 2014;511:421-7.
6. Bowes L, Maughan B, Ball H et al. Dev Psychopathol 2013;25:333-46.
7. Shakoob S, McGuire P, Cardno AG et al. Schizophr Bull 2015;41:754-63.
8. Uher R, Zwickler A. World Psychiatry 2017;16:121-9.
9. Arseneault L. World Psychiatry 2017;16:27-8.

DOI:10.1002/wps.20685

(Pergola G, Papalino M, Gelao B et al. Evocative gene-environment correlation between genetic risk for schizophrenia and bullying victimization. World Psychiatry 2019;18:366-367)

Psiquiatría, derechos humanos y desarrollo social: avance en el Plan de Acción de la WPA 2017-2020

Se están realizando actividades en varios frentes para llevar a su conclusión el Plan de Acción de la WPA para 2017-2020. Aunque los derechos humanos y el desarrollo social son frente y centro de nuestras actividades, este es también un periodo de cambio y fortalecimiento institucional para la WPA. El sitio web de la WPA se ha modernizado para ajustarse a los usos contemporáneos, se han modernizado las comunicaciones con Asociaciones Integrantes y otros componentes de la WPA, es más fácil obtener acceso a los materiales para servicio público y los psiquiatras novicios en nuestras filas están haciendo buen uso de las oportunidades de liderazgo que se les ofrecen^{1,2}. La administración de los congresos de la WPA se ha modificado para servir a una membresía diversa y creciente en todas las regiones del mundo. El cambio de rúbrica es la convocación anual del Congreso Mundial de Psiquiatría, que lleva a la psiquiatría mundial a cada región por turno.

Al mismo tiempo, estamos haciendo progresos con iniciativas importantes para avanzar una gama de objetivos de salud mental y profesional estratégicos, según se previó en el plan y se describió en artículos previos³⁻⁵. Uno de estos objetivos es posicionar satisfactoriamente la psiquiatría como una asociada para mejorar la salud mental de mujeres y hombres jóvenes en situaciones de adversidad. Nuestro propósito es doble. Deseamos primero interactuar con grupos que previamente tenían contacto limitado con la psiquiatría, y en segundo lugar brindar oportunidades para los psiquiatras interesados en participar en este trabajo orientado a la población. La evidencia y la experiencia obtenida de contextos post-desastre y de urgencias proporcionan un modelo para la acción con personas jóvenes. Continuamos este trabajo en asociación con citiesRISE y por tanto vinculamos la psiquiatría de manera más plena con el desarrollo social, para alcanzar los Objetivos de Desarrollo Sostenible de las Naciones Unidas – y con las fuentes de apoyo para este trabajo^{5,6}.

Se está llevando a cabo el trabajo para establecer un grupo asesor de la presidencia integrado por usuarios de servicios y de cuidadores de familia⁴, que amplía el interés

sostenido de la WPA en los mejores procedimientos para trabajar con usuarios de servicio y cuidadores de familia. La comisión de Lancet-WPA sobre depresión⁷ continúa su trabajo. Estoy en deuda con el Profesor Mario Maj, quien ha aceptado presidir uno de los cuatro grupos de redacción. Después del análisis y la descripción de un documento preliminar en su tercera reunión a mediados de 2019, la Comisión está formulando recomendaciones para su publicación y difusión en los próximos meses.

En otra iniciativa, el Comité Ejecutivo ha aprobado planes, respaldados por el Comité Permanente de Ética y Revisión, para establecer una Comisión con el fin de minimizar la coerción en la asistencia psiquiátrica. La WPA está trabajando con el Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (RANZCP) en torno a este tema, lo que ha dado lugar a un proyecto conjunto vinculado a las actividades de la Comisión. Esta iniciativa conjunta surgió de un deseo de ambas partes de evaluar y demostrar un rol más fuerte de la psiquiatría en implementar las disposiciones positivas de la Convención sobre Derechos de Personas con Discapacidades (CRPD) de las Naciones Unidas.

Mientras se continúa avanzando la importancia de la gama de asuntos relacionados con la implementación de la CRPD, al concentrarnos en minimizar la coerción hemos decidido abordar un problema que muy agudamente se asocia a violaciones de derechos humanos⁸. También comprendemos que este es un problema manifiesto en diversas formas a nivel mundial, y reconocemos los esfuerzos para reabordar estos⁹. Consideramos que hay una escasez de enfoques prácticos y demostrables, métodos y normas que se aplican a la coerción. Si bien reconoce la diversidad de puntos de vista sobre el tema entre los profesionales de la salud mental, los grupos de la sociedad civil y otros responsables de la seguridad pública, la WPA y el RANZCP ven una necesidad importante de un modelo claro para minimizar la coerción y para apoyar la construcción de ese modelo.

La comisión llevará a cabo su trabajo en dos fases. En la fase 1 (investigación, desarrollo y publicación), producirá un artículo

de análisis sobre la situación actual relacionada con la coerción en la atención psiquiátrica y estrategias para reducirla y minimizarla. En el artículo se considerará cómo discernir y apoyar mejor la contribución de psiquiatras y otros profesionales de la salud mental para implementar las disposiciones de la CRPD. Esto incluirá mejoras en la práctica, condiciones, tratamiento y vínculos con apoyos de la comunidad en contextos institucionales y de otra índole para personas con enfermedades y discapacidades mentales de inicio temprano y crónicas, y sus cuidadores. La WPA enviará el artículo a sus Asociaciones Integrantes para pedir comentarios y también recabar y desarrollar ejemplos de cómo se pueden adoptar las recomendaciones en cada país.

En la fase 2 de su trabajo, la comisión asesorará sobre el desarrollo del proyecto conjunto (recursos e implementación prácticos). El proyecto aprovechará las recomendaciones del artículo de debate para desarrollar recursos y herramientas prácticos para psiquiatras, y realizar un estudio de trabajo de campo preliminar de estos recursos en uno o más países.

A través de las dos fases de trabajo, estamos buscando no solo elevar el perfil y la importancia del tema de minimizar la coerción, sino también demostrar, evaluar y validar métodos que puedan adoptar los profesionales de la salud mental y sus organizaciones. En última instancia, queremos generar un movimiento para el cambio positivo que logre beneficios perdurables para individuos y sus familias que reciben atención psiquiátrica y que pueden ser vulnerables a la coerción.

Para lograr una influencia verdaderamente global, es muy importante invitar a la participación de diversos países. Alentaremos la participación de personas con experiencia vivida de coerción en la atención psiquiátrica, y sus cuidadores familiares, de manera que el trabajo de la comisión se fundamente en las perspectivas de la sociedad civil así como de los profesionales de la salud mental.

Alcanzar resultados tangibles del proyecto dependerá de mantener una visión clara de lo que es factible y tendrá el mayor impacto con el tiempo. Vislumbramos que

el trabajo representará un paso transformador para la atención psiquiátrica de tres maneras: a) al establecer un fuerte compromiso con el liderazgo para una mejora significativa en la práctica sobre el tema; b) a través del apoyo y el aprovechamiento de una red de médicos y de personas con experiencia propia en enfermedades mentales y sus apoyadores, en efecto un movimiento para mejorar procedimientos que minimicen la coerción; c) al producir nuevos materiales, evaluarlos y aprender de su uso de una manera que fortalezca el conocimiento sobre derechos humanos y la salud mental en términos más generales, de los cuales minimizar la coerción es un elemento central.

En última instancia, el impacto que buscamos es que los profesionales de la salud mental a nivel internacional comprendan

las maneras de minimizar la coerción, en colaboración con la sociedad civil, y que se adopten mejores procedimientos. En consecuencia, también se minimizarán los peligros de las prácticas coercitivas, y aumentarán significativamente con el tiempo los apoyos disponibles para las personas que presentan problemas de salud mental y sus familias.

Hay personas y grupos en los países que trabajan activamente para promover estas y otras iniciativas que contribuyen al objetivo común del avance de la psiquiatría y la salud mental para todas las personas. Todos en la dirección de la WPA aceptamos con beneplácito comentarios y participación de lectores y colegas.

Helen Herrman

Presidenta, World Psychiatric Association

1. Schulze TG. *World Psychiatry* 2018;17:373-4.
2. Ng RMK. *World Psychiatry* 2018;17:374-5.
3. Herrman H. *World Psychiatry* 2017;16:329-30.
4. Herrman H. *World Psychiatry* 2018;17:236-7.
5. Herrman H. *World Psychiatry* 2019;18:113-4.
6. Sinha M, Collins P, Herrman H. *World Psychiatry* 2019;18:114-5.
7. Herrman H, Kieling C, McGorry P et al. *Lancet* 2019;393:e42-3.
8. Szmukler G. *World Psychiatry* 2019;18:34-41.
9. World Health Organization. *Realising supported decision making and advance planning – WHO QualityRights training to act, unite and empower for mental health (pilot version)*. Geneva: World Health Organization, 2017.

DOI:10.1002/wps.20686

(Herrman H. Psychiatry, human rights and social development: progress on the WPA Action Plan 2017-2020. World Psychiatry 2019;18:368-369)

Evidencia y perspectivas en los trastornos de la conducta alimentaria: un paradigma para una estrategia multidisciplinaria

La Sección sobre Trastornos de la Conducta Alimentaria de la WPA se ocupa principalmente de la prevención de estos trastornos, la evaluación de su psicopatología y comorbilidades psiquiátricas y físicas, la identificación de las vías para la atención especializada, la organización de estrategias multidisciplinarias integradas para su manejo y la promoción de información sobre tratamientos basados en evidencia y estrategias para respaldar a cuidadores y facilitar el apego al tratamiento y su eficacia.

Los trastornos de la conducta alimentaria son enfermedades mentales complejas que se desarrollan en un núcleo psicopatológico, es decir, la preocupación excesiva por el peso y la forma del cuerpo como determinante de la autoestima, según se confirmó recientemente a través de análisis en red¹. Este centro psicopatológico también comprende perfeccionismo inadecuado, rasgos de impulsividad, estrategias disfuncionales de regulación de las emociones y disfunciones cognitivas sociales, que conducen a una serie de conductas anormales que fluctúan desde la restricción extrema de la alimentación hasta la sobrealimentación descontrolada con o sin purgas, vómito y uso incorrecto de laxantes y diuréticos, así como ejercicio excesivo.

La anorexia nerviosa, la bulimia nerviosa, y el trastorno por atracón son los trastornos de la conducta alimentaria mejor conocidos, aunque en el DSM-5 se han incluido otros

trastornos. Los tipos de trastorno de la conducta alimentaria difieren en lo que respecta a prevalencia en el curso de la vida y edad de inicio, pero la edad máxima de inicio de la anorexia y la bulimia nerviosa tanto umbral como subumbral es la adolescencia. En este periodo, se reconocen los trastornos de la conducta alimentaria como la tercera enfermedad crónica más frecuente². Además, a menudo se presentan simultáneamente con otros trastornos psiquiátricos, en particular ansiedad y depresión, durante el curso de la vida. Por tanto, tienen una repercusión considerable en la vida personal, familiar, laboral y social. Por otra parte, el tratamiento puede promover el restablecimiento en 40%-50% de personas adultas y en mayores porcentajes de adolescentes³.

Los trastornos de la conducta alimentaria se caracterizan por una elevada tasa de comorbilidad física⁴, y la anorexia nerviosa alcanza la máxima tasa de mortalidad de todos los trastornos mentales. Esto resalta la necesidad de múltiples niveles de tratamiento, lo que incluye centros de pacientes ambulatorios así como unidades de rehabilitación y hospitalarias, lo que depende de la gravedad del cuadro clínico. Además, para lograr un restablecimiento completo se recomienda una estrategia multidisciplinaria, que incluya acceso a intervenciones físicas, nutricionales, psicológicas y psiquiátricas⁵. Los psiquiatras con formación y conocimiento adecuados

están en la mejor posición para fortalecer vínculos con la práctica general, las salas médicas y de urgencias, unidades de salud mental y servicios especializados. Desempeñan un papel clave en coordinar a otros profesionales clínicos para los procesos de diagnóstico y tratamiento.

Lamentablemente, la tasa de acceso actual a servicios especializados es insatisfactoria. Los posibles motivos de estos son la complejidad de los trayectos para la atención y la ambivalencia de los pacientes hacia el cambio o la negación de su enfermedad, pero también algunas deficiencias en la transición entre la atención psiquiátrica del adolescente y el adulto. La relevancia de este problema es mayor en trastornos de la conducta alimentaria que en otras enfermedades mentales, pues hay evidencia de que la intervención temprana, es decir, en los primeros 3 años, genera resultados más favorables⁶.

Los profesionales de la salud mental capacitados son esenciales para abordar estos problemas a través de la promoción de programas educativos para los profesionales clínicos, lo que puede facilitar el conocimiento y la identificación de los trastornos, y a través del apoyo a pacientes en su compromiso terapéutico. Para este último fin, puede ser muy eficaz ofrecer toma de decisiones compartidas y crear entornos de apoyo. La aplicación de tratamientos basados en la evidencia para estos trastornos es

un área decisiva que debe procurarse⁷, pero se ha identificado que la alianza terapéutica es un factor terapéutico no específico que significativamente contribuye a promover el restablecimiento⁸.

Es incuestionable la relevancia de la participación de la familia, sobre todo en adolescentes. Los miembros de la familia son importante para identificar el trastorno y facilitar el acceso a la atención especializada, sobre todo en jóvenes. De ahí que sea esencial que los psiquiatras les proporcionen apoyo e información apropiados, para reducir el temor y el estigma relacionado con los trastornos de la conducta alimentaria. Además, hay la necesidad de promover programas de prevención como las intervenciones basadas en el ámbito escolar y los proyectos de salud electrónica, aunque es necesario explorar más a fondo los contextos y los medios de implementación.

De acuerdo con el modelo de estadi-ficación de los trastornos de la conducta alimentaria⁶, la persistencia de la enfermedad se asocia a cambios neurofuncionales (sobre todo por lo que respecta a hábitos de aprendizaje de recompensa) y exclusión social, que pueden contribuir a que el trastorno evolucione a una etapa grave y persistente. Estos procesos, al igual que variables como el índice de masa corporal, conductas de atracones y purgas, funcionamiento interpersonal, comorbilidades psiquiátricas, problemas de familia y motiva-

ción para restablecimiento, deben tomarlos en cuenta los psiquiatras y los profesionales especializados en la salud mental a fin de ajustar el tratamiento a cada paciente⁹. Aunque las guías de tratamiento proporcionan parámetros específicos para evaluar el nivel de riesgo médico y los requisitos para el ingreso hospitalario, se recomienda a los psiquiatras tomar en cuenta la definición actual de la gravedad del trastorno de la conducta alimentaria que todavía está en fase de desarrollo.

La Sección de Trastornos de la Conducta Alimentaria de la WPA fue fundada en 2002 e integra 172 miembros. Organiza simposios y reuniones de sección en los congresos de la WPA a fin de proporcionar un análisis multidisciplinario de los temas de investigación más relevantes y avances clínicos en el campo. También promueve actividades de investigación dirigidas a evaluar diferencias entre los países en cuanto a trayectorias de atención especializada, selección de tratamientos especializados y organización de unidades de hospitalización y consulta externa. La Sección tiene como propósito difundir el conocimiento sobre el manejo clínico de los trastornos de la conducta alimentaria entre psiquiatras así como entre psicólogos, otros médicos especialistas, médicos generales y enfermeras, resaltando el papel decisivo que deben desempeñar los psiquiatras en la estrategia multidisciplinaria para estos trastornos mentales complejos.

Alessio M. Monteleone¹, Fernando Fernandez-Aranda², Ulrich Voderholzer³⁻⁵
¹Department of Psychiatry, University of Campania L. Vanvitelli, Naples, Italy; ²Department of Psychiatry, Bellvitge University Hospital – IDIBELL and CIBEROBN, Barcelona, Spain; ³Schoen Clinic Roseneck, Prien am Chiemsee, Germany; ⁴Clinic for Psychiatry and Psychotherapy, University Hospital Freiburg, Freiburg, Germany; ⁵Clinic for Psychiatry and Psychotherapy, University Hospital of Munich, Munich, Germany

1. Levinson CA, Vanzhula IA, Brosos LC et al. *Curr Psychiatry Rep* 2018;20:67.
2. Hertz-Dahlmann B. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2015;24:177-96.
3. Hay P, Chinn D, Forbes D et al. *Aust N Z J Psychiatry* 2014;48:977-1008.
4. Weigel A, Löwe B, Kohlmann S. *Eur Eat Disord Rev* 2019;27:195-204.
5. Murray SB, Pila E, Griffiths S et al. *World Psychiatry* 2017;16:321.
6. Treasure J, Stein D, Maguire S. *Early Interv Psychiatry* 2015;9:173-84.
7. National Institute for Health and Care Excellence. *Eating disorders: recognition and treatment. Version 2.0.* London: National Institute for Health and Care Excellence, 2017.
8. Grenon R, Carlucci S, Brugnera A et al. *Psychother Res* (in press).
9. Kan C, Cardi V, Stahl D et al. *Eur Eat Disord Rev* 2019;27:3-7.

DOI:10.1002/wps.20687

(Monteleone AM, Fernandez-Aranda F, Voderholzer U. *Evidence and perspectives in eating disorders: a paradigm for a multidisciplinary approach. World Psychiatry* 2019;18:369-370)

El rol del enfoque evolucionista en psiquiatría

La psiquiatría evolucionista se ocupa de la aplicación de los principios de la biología evolutiva a la comprensión de la salud mental, la disfunción psicológica y los trastornos mentales. No es una subespecialidad de la psiquiatría ni un campo diferente del ejercicio clínico. Sin embargo, dado que la vulnerabilidad a los trastornos mentales ha surgido a través de procesos evolutivos, toda la psiquiatría (y la medicina) se benefician de la información que aporta la ciencia evolutiva. Por tanto, en un sentido, toda psiquiatría es evolutiva, pero algunos enfoques lo son más explícitamente que otros. No obstante, puesto que el término se ha utilizado durante más de tres décadas, nuestra Sección de la WPA lo adoptó cuando se estableció en 2011.

Los objetivos de la Sección de Psiquiatría Evolutiva de la WPA comprenden crear

conciencia sobre la importancia de la biología evolutiva para la teoría y la práctica psiquiátricas, y fomentar la investigación en los dominios de la psiquiatría que pueden comprenderse significativamente si se ven desde una perspectiva evolutiva. Estos dominios comprenden, entre otros, interacciones genoambientales, aspectos ecológicos, interacciones sociales y conducta no verbal, así como las interacciones entre sistema inmunitario, microbioma y sistema nervioso central. La sección también fomenta la formación de redes interdisciplinarias con científicos evolucionistas en una gama de especialidades académicas y la colaboración con asociaciones nacionales en el campo que existen en todo el mundo.

Los psiquiatras evolucionistas hacen un llamado a la integración de la perspectiva evolutiva en el pensamiento psiquiátrico,

con la finalidad de complementar e intensificar, más que reemplazar, las conceptualizaciones psiquiátricas tradicionales actuales. Para lograr este objetivo, nuestra sección recomienda la inclusión de la biología evolutiva como una ciencia básica en educación médica de pregrado y los programas académicos de formación psiquiátrica en todo el mundo.

El enfoque evolutivo busca extender el concepto de la causalidad para incorporar causas filogenéticas (históricas) lo mismo que adaptacionales (funcionales) de los trastornos mentales (designados en forma colectiva como causas finales) en paralelo con las causas inmediatas, mecanicistas y del desarrollo (ontogenéticas) familiares a la psiquiatría tradicional actual¹.

Si bien la aplicación de los principios de la biología evolutiva a la psicología y

a la psiquiatría fue presagiada por el trabajo original de Bowlby sobre la teoría del apego, esta tendencia en los últimos años ha cobrado fuerza significativa lo que se ha puesto de manifiesto en la publicación de varios libros de texto además de números artículos en revistas especializadas.

Un concepto importante del pensamiento evolutivo es la noción de que la selección conforma los rasgos dirigidos principalmente al éxito en la reproducción y no a una buena salud, felicidad o longevidad². Por consiguiente, si las emociones negativas ayudaban a la sobrevivencia y al éxito en la reproducción en el entorno ancestral, se hubieran seleccionado. Es seguro presuponer, por ejemplo, que los humanos en el medio ambiente ancestral que carecían de la capacidad para sentir ansiedad dejaron muchos menos descendientes o ningún descendiente siquiera. La misma lógica puede aplicarse a la capacidad para el estado de desánimo, aunque, en comparación con la ansiedad, la función de este último sigue siendo menos comprendida³.

Por consiguiente, los evolucionistas aducirían que cualquier comprensión del sistema emocional humano en sus estados funcional y disfuncional seguirá siendo incompleta si no se plantean interrogantes cruciales como porqué la mayoría de los humanos tiene la capacidad de sentir ansiedad, desánimo y dolor psíquico que pueden activarse bajo una gama de circunstancias previsible.

La dimensión adicional de la causalidad evolutiva o final hace posible preguntas de “porqué” junto con preguntas de “cómo” que se centran en causas inmediatas, y esto permite construir modelos más exactos y completos de los sistemas biológicos.

Las ventajas de la ciencia evolutiva también comprenden el hecho de que ofrece una comprensión funcional de la conducta, proporciona una forma de pensar claramente sobre las influencias del desarrollo, propone una estrategia funcional para las emociones y su regulación, y lo que es importante, proporciona una fundamentación para el sistema de clasificación científica².

A diferencia de los sistemas de clasificación existentes que son deliberadamente atóricos o sindrómicos (ICD y DSM) o adoptan un enfoque biológico ascendente (Criterios de Dominios de Investigación), los enfoques evolutivos para la clasificación tienden a utilizar principios de organización de nivel superior derivados de conceptos evolutivos en torno a la significancia adaptativa de diversos sistemas del cerebro, aunque permanecen compatibles con sistemas de clasificación existentes⁴.

Es importante señalar que un enfoque evolutivo a la clasificación nos obliga a considerar la significancia funcional de los signos y síntomas psicopatológicos al compararlos con sus equivalentes evolucionados (adaptados), junto con el enfoque actual en la sintomatología, genes putativos/marcadores biológicos y factores de riesgo ambiental⁵.

Planteamos que no tomar en cuenta la evolución puede dar lugar a equiparar males con trastorno, con lo cual se corre el riesgo de que algunos estados emocionales negativos pero funcionales puedan clasificarse incorrectamente como patológicos, con las consecuencias negativas para pacientes individuales^{2,6-8}. Los evolucionistas resaltan mucho la importancia del contexto, sobre todo en los trastornos afectivos y por ansiedad. Se puede aducir que el énfasis reducido en el contexto que caracteriza a los enfoques actuales para la clasificación ha sido instrumental en la eliminación controvertible de la exclusión del duelo en el DSM-5, permitiendo así un diagnóstico de trastorno depresivo mayor dos semanas después de una pérdida importante. Sin embargo, somos conscientes de las inquietudes de que un mayor énfasis en el contexto puede tener un efecto perjudicial en la fiabilidad de las categorías diagnósticas entre evaluadores.

Aparte de diversos beneficios teóricos y la investigación de la ciencia evolutiva, proponemos que también hay beneficios potenciales para los pacientes cuando se aplican los contextos evolucionistas en contextos clínicos. Aduciríamos que una comprensión de la funcionalidad emocional –por qué

existen, además del conocimiento detallado de signos y síntomas– puede dar lugar a una mayor eficacia clínica. Ejemplos de modelos evolucionistas útiles en contextos clínicos son el “principio detector de humo” en pacientes con trastornos por ansiedad² y el modelo de prevención de daño en pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo⁹.

La Sección de Psiquiatría Evolutiva de la WPA ha tenido una serie de simposios en los congresos de la WPA (Madrid, 2014; Cape Town, 2016), y algunos de sus miembros han intervenido en la producción de libros de texto en psiquiatría y medicina en general, y en publicar artículos de investigación y teóricos. La sección activamente colabora con el Grupo de Interés Especial en Psiquiatría Evolucionista del UK Royal College of Psychiatrists.

Riadh Abed¹, Martin Brüne², Daniel R. Wilson³

¹Mental Health Tribunals, Ministry of Justice, UK; ²Department of Psychiatry, Psychotherapy and Preventive Medicine, Ruhr University Bochum, Bochum, Germany; ³Western University of Health Sciences, Pomona, CA, USA

1. Tinbergen N. *Zeitschrift für Tierpsychologie* 1963; 20:410-33.
2. Nesse RM. *Good reasons for bad feelings: insights from the frontiers of evolutionary psychiatry*. London: Allen Lane, 2019.
3. Hagen EH. *Can J Psychiatry* 2011;56:716-26.
4. Del Giudice M. *Evolutionary psychopathology: a unified approach*. Oxford: Oxford University Press, 2018.
5. Brüne M. *Textbook of evolutionary psychiatry and psychosomatic medicine: the origins of psychopathology*. Oxford: Oxford University Press, 2015.
6. Price JS. *Lancet* 1967;2:243-6.
7. Wilson DR. *Br J Med Psychol* 1998;71:375-96.
8. Horwitz AV, Wakefield JC. *The loss of sadness: how psychiatry transformed normal sorrow into depressive disorder*. Oxford: Oxford University Press, 2007.
9. Abed RT, de Pauw KW. *Behav Neurol* 1998;11: 245-50.

DOI:10.1002/wps.20688

(Abed R, Brüne M, Wilson DR. The role of the evolutionary approach in psychiatry. World Psychiatry 2019;18:370-371)

La ICD-11 fue adoptada por la asamblea mundial de la salud

La 11ª revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades y Problemas de Salud Relacionados (ICD-11) fue adoptada de manera unánime por la 72ª Asam-

blea Mundial de la Salud en Ginebra el 25 de mayo del 2019.

La aprobación de la nueva clasificación no surtirá efecto sino hasta el 1 de enero de

2022. Hasta esa fecha, los Estados miembros de la Organización Mundial de la Salud (WHO) seguirán utilizando la ICD-10 para notificar datos.

En la nueva clasificación, hay capítulos sobre trastornos relacionados con la salud sexual y sobre trastornos de la vigilia y el despertar, separados de los trastornos mentales y conductuales. Este último capítulo incluye los siguientes agrupamientos: trastornos del desarrollo neurológico, esquizofrenia y otros trastornos psicóticos primarios, trastornos afectivos, trastornos relacionados con ansiedad y temor, trastornos obsesivos-compulsivos y afines, trastornos específicamente relacionados con estrés, trastornos disociativos, trastornos de la alimentación y de la conducta alimentaria, trastornos de la eliminación, trastornos por angustia corporal y experiencia corporal, trastornos de control de los impulsos, comportamiento disruptivo y trastornos disociales, trastornos de la personalidad, trastornos parafílicos, trastornos facticios, trastornos neurocognitivos y síndromes de trastornos mentales y conductuales consecutivos a trastornos o enfermedades no clasificadas bajo los trastornos mentales y de la conducta.

La finalización del capítulo sobre trastornos mentales y de la conducta de la ICD-11 fue precedida de un vasto programa de estudios de campo internacionales. Estos comprendieron estudios de campo basados en internet, implementados a través de la Red de Práctica Clínica Global, que incluyó casi 15.000 profesionales clínicos de 155 países, que utilizaron las metodologías de viñeta de casos para examinar la toma de decisiones clínica en relación con las categorías diagnósticas propuestas y guías^{1,2}, y estudios de campo basados en la clínica (o de implementación ecológica), que evalúan la fiabilidad y la utilidad clínica de las guías diagnósticas con pacientes reales^{3,4}.

Los estudios de campo basado en internet informaron que el acuerdo diagnóstico para varios grupos de trastornos (por ejemplo, trastornos específicamente relacionados con estrés, y trastornos de la alimentación y de la conducta alimentaria) fue constantemente más considerable para

la ICD-11 en comparación con las categorías correspondientes de la ICD-10 (véase <https://gcp.network>).

Los estudios de campo de implementación ecológica mostraron que la fiabilidad entre evaluadores para los grupos principales de trastornos mentales fluctuaba desde moderada a casi perfecta (0,45 a 0,88) y en general era superior a la obtenida para la ICD-10³. En torno a la utilidad clínica, las guías diagnósticas se percibieron como fáciles de utilizar, lo que correspondió exactamente a las presentaciones de los pacientes, claras y comprensibles, proporcionan un nivel apropiado de detalle, que toman casi el mismo o menos tiempo que en la práctica habitual de los profesionales clínicos, y proporcionan guía útil para distinguir trastorno de normalidad y de otros trastornos^{4,5}.

Varios funcionarios de la WPA y expertos han fungido como presidentes o miembros de grupos de trabajo de la ICD-11 y han intervenido en los estudios de campo de la ICD-11. Antes de esto, las Asociaciones Integrantes de la WPA participaron en la Encuesta Global de Actitudes de los Psiquiatras hacia la Clasificación de los Trastornos Mentales de la WPA/WHO, cuyos resultados han influido fuertemente en el proceso de preparación del capítulo de trastornos mentales y conductuales de la ICD-11.

World Psychiatry ha sido uno de los principales conductos a través del cual la comunidad internacional de la salud mental se ha informado sobre el desarrollo de la ICD-11. En particular, el debate se ha centrado en algunas diferencias cruciales entre la ICD-11 y el DSM-5, como la inclusión en la primera de las nuevas categorías de trastorno por estrés posttraumático complejo y trastorno por duelo prolongado, así como un subtipo de trastorno por oposición desafiante “con irritabilidad-ira crónica” en el lugar de la categoría de trastorno por desregulación disruptiva del afecto en el DSM-5; la omisión de una categoría para

el síndrome de psicosis atenuada en el primero, presente en cambio en la sección III del DSM-5; y la introducción en el primero de un enfoque diferente para los trastornos de la personalidad, los trastornos por angustia corporal, trastornos debidos a conductas adictivas y trastornos relacionados con la sexualidad y la identidad de género^{6,12}. El proceso interactivo a nivel mundial que ha dado lugar al enfoque de la ICD-11 para la clasificación de los trastornos neurocognitivos también se ha debatido¹³, lo mismo que la utilidad de una estrategia dimensional, recientemente recomendada por varios expertos^{14,15}, y parcialmente implementada en la ICD-11.

Benedetta Pocai

WHO Collaborating Center for Research and Training in Mental Health, Naples, Italy

1. Steardo L Jr. *World Psychiatry* 2017;16:331-2.
2. De Rosa C. *World Psychiatry* 2018;17:119-20.
3. Reed GM, Sharan P, Rebello TJ et al. *World Psychiatry* 2018;17:174-86.
4. Reed GM, Keeley JW, Rebello TJ et al. *World Psychiatry* 2018;17:306-15.
5. First MB, Rebello TJ, Keeley JW et al. *World Psychiatry* 2018;17:187-95.
6. Hoffman YSG, Grossman ES, Shrira A et al. *World Psychiatry* 2018;17:112-3.
7. Lichtenthal WG, Maciejewski P, Demirjian CC et al. *World Psychiatry* 2018;17:364-5.
8. Leibenluft E. *World Psychiatry* 2017;16:100-1.
9. Schultze-Lutter F, Klosterkotter J, Gaebel W et al. *World Psychiatry* 2017;17:107-8.
10. Reed GM. *World Psychiatry* 2018;17:227-8.
11. Kraus SW, Krueger RB, Briken P et al. *World Psychiatry* 2018;17:109-10.
12. Stein DJ, Billieux J, Bowden-Jones H. *World Psychiatry* 2018;17:363-40.
13. Gaebel W, Jessen F, Kanba S. *World Psychiatry* 2018;17:229-30.
14. Kotov R, Krueger RF, Watson D et al. *World Psychiatry* 2018;17:24-5.
15. Krueger RF, Kotov R, Watson D et al. *World Psychiatry* 2018;17:282-93.

DOI:10.1002/wps.20689

(Pocai B. The ICD-11 has been adopted by the World Health Assembly. World Psychiatry 2019;18:370-371)

Fe de erratas

Nos indican que en la tabla 1 del artículo “Tratamiento de los efectos adversos comunes de medicamentos antipsicóticos” de Stroup and Gray, publicado en el número de octubre 2018 de la revista, el perfil de la quetiapina respecto a la sedación fue incorrectamente considerado como “++b” en lugar de “+++”.

