World Psychiatry

Edición en Español

REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN MUNDIAL DE PSIQUIATRÍA (WPA)

Volumen 18, Número 1 *2020*

EDITORIAL

Eutimia: por qué es realmente importante 1
A. MacLeod

ARTÍCULOS ESPECIALES

Economía y salud mental: escenario actual 3
M. Knapp, G. Wong

Dopamina y glutamato en la esquizofrenia: biología, síntomas y tratamiento 15
R.A. McCutcheon, J.H. Krystal, O.D. Howes

PERSPECTIVAS

Competencia de género y promoción de la salud mental 34
J. Fisher

Participación de minorías étnicas en la atención psiquiátrica 35
M. Alegria, I. Falgas-Bague, H. Fong

Aprovechamiento de la asistencia colaborativa para mejorar el acceso a la atención psiquiátrica a nivel global 36
J. Unützer, A.D. Carlo, P.Y. Collins

El papel de las nuevas tecnologías en el seguimiento de la evolución de la psicopatología y la prestación de atención basada en mediciones en los jóvenes 38
I.B. Hickie

FORUM - *LA CIENCIA EN EVOLUCIÓN DE LA EUTIMIA: CONCEPTOS, EVALUACIÓN E INTERVENCIONES*

La búsqueda de la eutimia 40
G.A. Fava, J. Guidi

COMENTARIOS

Construyendo una mente liberada y moderna: seis caminos de la patología a la eutimia 51
S.C. Hayes

Especificidad en la búsqueda de eutimia 52
J.H. Wright

Por qué el campo de la filosofía moral debe guiar cualquier discusión sobre bienestar 53
A.M. Wood, A.T. Davidson

Sufrimiento eutímico y psicología de la sabiduría 55
M. Linden

Comprendiendo el estado de ánimo en los trastornos mentales 56
G. Hasler

El poder inexplotado de la alostasis promovido por estilos de vida saludables 57
B.S. McEwen

Eutimia y trastornos discapacitantes de la salud 59
B.P. Nierenberg

La búsqueda de la eutimia: ¿son relevantes los factores culturales? 60
S.K. Chaturvedi, S. Parameshwaran

ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN

Estudio de seguimiento a 20 años de la morbilidad y la mortalidad y su relación con el tratamiento antipsicótico en una cohorte nacional de 62.250 pacientes con esquizofrenia (FIN20) 61
H. Taipale, A. Tanskanen, J. Mehtälä et al

Metformina añadida *vs* cambio de antipsicótico *vs* tratamiento antipsicótico continuado junto con educación sobre hábitos saludables en niños y jóvenes con sobrepeso u obesidad y enfermedades mentales graves: resultados del estudio IMPACT 69
C.U. Correll, L. Sikich, G. Reeves et al

La interacción entre psicopatología, recursos personales, factores relacionados con contexto y funcionamiento en la vida real en la esquizofrenia: estabilidad de sus relaciones al cabo de 4 años y diferencias en la estructura de la red entre pacientes recuperados y no recuperados 81
S. Galderisi, P. Rucci, A. Mucci et al

Un metaanálisis en red de los efectos de psicoterapias, farmacoterapias y su combinación en el tratamiento de la depresión del adulto 92
P. Cuijpers, H. Noma, E. Karyotaki et al

PUNTOS DE VISTA

Más allá de la depresión: el creciente papel de la inflamación en los trastornos psiquiátricos 108
A.H. Miller

La inflamación afecta la experiencia social: implicaciones para la salud mental 109
N.I. Eisenberger, M. Moieni

La hipótesis de la poda sináptica en la esquizofrenia: promesas y desafíos 110
M. Keshavan, P. Lizano, K. Prasad

Microbiota intestinal: un vínculo faltante en psiquiatría 111
T.G. Dinan, J.F. Cryan

CARTAS AL EDITOR 113

NOTICIAS DE LA WPA 122

ergon

World Psychiatry

Edición en Español

REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN MUNDIAL DE PSIQUIATRÍA (WPA)

Volumen 18, Número 1 *2020*

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.

ergon

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

EDITORIAL

Eutimia: por qué es realmente importante

Pocos discutirían el valor de una vida de emociones positivas, significado y propósito, competencia, logros y relaciones de calidad con los demás. Desde luego vale la pena vivir y luchar por una vida así. No obstante, la cuesti ón que conviene plantear es si promover directamente esa forma de vida corresponde al dominio de la psiquiatría y otras profesiones de la salud mental. El punto de vista alternativo es que los servicios de salud mental se deberían centrar en tratar los trastornos que impiden alcanzar esa forma de vida, en vez de promoverla directamente. Fava y Guidi[1], en este número de la revista, abogan por el primer punto de vista, organizando su enfoque en torno al concepto central de eutimia. Me gustaría apoyar su postura y explicar algunos motivos para ello.

En primer lugar, podría ser útil conceptuar algunos problemas psiquiátricos como portadores de componentes esenciales de escaso bienestar. Por ejemplo, el pensamiento suicida a menudo se ha considerado como una visión negativa sobre el futuro, pero las personas con tentativa de suicidio reciente y con persistentes pensamientos suicidas, suelen mostrar una falta de eventos personales positivos previstos en su futuro, sin tener demasiados pensamientos negativos del futuro[2]. Asimismo, la desesperanza autonotificada se correlaciona con la falta de pensamientos positivos de futuro y no muestra una correlación significativa con pensamientos negativos del futuro[3].

En otras palabras, las personas que tienen tendencias suicidas sufren específicamente de falta de componentes de una buena vida: esperar cosas positivas en el futuro, tanto a corto como a largo plazo. Por consiguiente, la comprensión del pensamiento suicida mejoraría si se prestara más atención al componente positivo de bienestar del pensamiento futuro, que normalmente está presente salvo en personas con sentimientos suicidas.

No es que los enfoques tradicionales no tengan en cuenta este tipo de argumento –la anhedonia es un buen ejemplo, cuando la falta de respuesta al placer se reconoce como aspecto central de la depresión– pero hay enormes posibilidades para futuras investigaciones que exploren cómo se puede mejorar la comprensión de diferentes trastornos psiquiátricos con la aplicación de modelos de bienestar.

En segundo lugar, es un hecho desalentador pero bien establecido que algunos trastornos mentales, aun cuando respondan al tratamiento inicial, acaban con recaídas o recidivas. Fava y Guidi aluden al ejemplo de la depresión, en que un 50% de las personas tratadas con éxito tras un primer episodio, presentan por lo menos otro episodio posterior, con mayor incremento del riesgo a medida que se suceden los episodios[4].

¿Qué rol desempeña aquí el enfoque del bienestar? Considere la siguiente analogía. Una niña pequeña está jugando en un parque, pero no percibe un gran agujero; cae en el agujero y no puede salir del mismo. Su padre escucha sus gritos y acude y la saca del hoyo. Después de calmarla, ¿va el padre a continuar con lo que estaba haciendo y deja a la niña que siga jugando al borde del agujero? Desde luego que no. La lleva a otra parte del parque lejos del agujero, para que no se vuelva a caer. Lograr que las personas reduzcan sus síntomas o sufrimiento, sacándolas del "agujero", y luego dejarlas ahí, equivale a dejar que la niña juegue cerca del agujero después de rescatarla.

Si no queremos que las personas tengan recaídas, necesitamos encontrar formas de alejarlas del agujero en la mayor medida de lo posible, y no resulta necesariamente seguro suponer que podrán hacerlo por sí mismas. Es aquí donde las estrategias más centradas en el bienestar pueden asumir su papel, al reducir los síntomas residuales y fortalecer los recursos para el bienestar[5]. Visto que los síntomas residuales son uno de los predictores más fuertes de recaídas[4], estrategias como la terapia de bienestar[6] enfocada a esos síntomas serían especialmente valiosas.

En tercer lugar, muchos problemas de salud mental lamentablemente son persistentes o incluso crónicos, ya sea en su totalidad o en forma reducida. Los síntomas pueden no responder bien a los tratamientos tradicionales, o los síntomas residuales pueden persistir en un grado significativo. Las prácticas orientadas a la recuperación[7] se basan en la idea de que la recuperación personal puede producirse incluso en ausencia de recuperación clínica.

El uso del término "recuperación" en este contexto personal es en cierto modo confuso. Se refiere a personas que pueden tener vidas satisfactorias y plenas aun cuando sigan mostrando síntomas de enfermedad. De nuevo, las estrategias habituales reconocen el valor de no centrarse simplemente en los síntomas. Sin embargo, es justo afirmar que las estrategias centradas en la recuperación no parecen conectar bien con la extensa literatura sobre bienestar psicológico que podría informarles.

Hay grandes posibilidades de vincular los modelos de bienestar tradicionales con la prestación de servicios ante problemas de salud mental. Esto podría ayudar a proporcionar un esquema más completo desde el que entender los objetivos de quienes continúan sufriendo los efectos de los problemas de salud mental, y también ayudarles a pensar en cómo alcanzar esos objetivos, utilizando una estrategia estructurada como la terapia del bienestar. Es aquí donde Fava y Guidi, al trazar el modelo de Ryff[8] a partir de la literatura psicológica tradicional, proporcionan un ejemplo excelente de cómo puede funcionar tal vinculación.

La discusión sobre las recaídas/recidivas y cronicidad resalta un área interesante que requiere más esclarecimiento. Las estrategias basadas en la recuperación tienen como premisa subyacente que el bienestar es, al menos parcialmente, independiente de la enfermedad/sufrimiento, de manera que se puede fomentar una vida de bienestar aun cuando se continúe siendo sintomático. Esto es diferente de la teoría de prevención de recaídas basada en que, al mejorar su bienestar, se aleja a una persona del trastorno. La discusión sobre las recaídas y la analogía del agujero en el parque están basadas en la idea más sencilla de una sola dimensión subyacente, en la que el bienestar queda en un extremo y la enfermedad/sufrimiento en el otro; una en la que son incompatibles entre sí porque son opuestos.

Existe cierto debate en torno a cuál de estos enfoques encaja mejor en los datos[9], y es probable que ambos puntos de vista tengan parte de mérito. Aún no se ha llegado a una plena comprensión de este tema. Una forma en que se podría avanzar en esta comprensión es hablando sobre aspectos específicos más que de generalidades. En algunos casos, la relación será más parecida a una sola dimensión: por ejemplo, tener una vida llena de emociones positivas y estar deprimido parecen incompatibles y más bien serían dos extremos de una sola dimensión. En otros casos, un esquema bidimensional encajará mejor: alguien podría escuchar voces pero también llevar una vida con propósito y plenitud. En

otras palabras, depende de qué aspectos de la enfermedad y qué aspectos del bienestar se aborden.

Sin embargo, el punto importante de discusión es que, sea en un esquema unidimensional o bidimensional, es útil promover la eutimia. Aún queda mucho trabajo por hacer sobre estos aspectos, pero hay un gran potencial para avanzar en la evaluación e intervención en esta área.

Andrew MacLeod
Department of Psychology, Royal Holloway, University of London, London, UK

1. Fava GA, Guidi J. World Psychiatry 2020;19:40-50.
2. MacLeod AK, Rose GS, Williams JMG. Cogn Ther Res 1993;17:441-55.
3. MacLeod AK. Prospection, well-being and mental health. Oxford: Oxford University Press, 2017.
4. Buckman JEJ, Underwood A, Clarke K et al. Clin Psychol Rev 2018;64:13-38.
5. Padesky CA, Mooney KA. Clin Psychol Psychother 2012;19:283-90.
6. Ruini C, Fava GA. Clin Psychol Psychother 2012;19:291-304.
7. Slade M, Amering M, Farkas M et al. World Psychiatry 2014;13:12-20.
8. Ryff CD. J Pers Soc Psychol 1989;57:1069-81.
9. Ryff CD, Keyes CLM. J Pers Soc Psychol 1995;69:719-27.

DOI:10.1002/wps.20713

(MacLeod A. Euthymia: why it really does matter. World Psychiatry 2020;19:1-2)

ARTÍCULO ESPECIAL

Economía y salud mental: escenario actual

Martin Knapp[1,2], Gloria Wong[3]

[1]Care Policy and Evaluation Centre (CPEC), London School of Economics and Political Science, London, UK; [2]School for Social Care Research, National Institute for Health Research, UK; [3]Department of Social Work and Social Administration, University of Hong Kong, Hong Kong

Economía y salud mental están entrelazadas. Aparte de la evidencia acumulada sobre las enormes repercusiones económicas de las enfermedades mentales y el reconocimiento creciente de los efectos que las circunstancias económicas pueden ejercer en la salud mental, los gobiernos y otras autoridades responsables de presupuestos están poniendo cada vez más énfasis en los datos económicos para respaldar sus decisiones. Aquí consideraremos cómo la evaluación económica (que incluye análisis de coste-efectividad, análisis de coste-utilidad y técnicas relacionadas) puede aportar evidencia para fundamentar el desarrollo de estrategias de políticas de salud mental, e identificar algunas consecuencias a nivel de tratamiento o atención que tienen relevancia para los proveedores de servicios y los organismos financiadores. Proporcionaremos una actualización y reflexión sobre los datos económicos relacionados con la salud mental utilizando una perspectiva del periodo de vida, analizando costes y resultados, que esclarecen una gama de problemas apremiantes. En los últimos 30 años hemos sido testigos de un rápido crecimiento de la economía de la salud mental, pero persisten importantes lagunas de conocimiento. A lo largo de la vida, se cuenta con datos más claros en los campos de la identificación-más-tratamiento de la depresión perinatal; la reducción del riesgo de problemas de salud mental en la infancia y adolescencia; el escalado del tratamiento, sobre todo la psicoterapia, en la depresión; la intervención precoz y el apoyo al empleo basados en la comunidad, para la psicosis; y la estimulación cognitiva e intervenciones multicomponente para el cuidador de la persona con demencia. De este análisis, extraeremos los principales retos que se afrontan al tratar de obtener datos de la investigación y trasladarlos a políticas o recomendaciones prácticas, y de ahí a la implementación real en lo que respecta a mejor tratamiento y asistencia.

Palabras clave: *Evaluación económica, coste-efectividad, coste-beneficio, coste-utilidad, recuperación de inversión, políticas de salud mental, depresión, psicosis, demencia*

(Knapp M, Wong G. Economics and mental health: the current scenario. World Psychiatry 2020;19:3–14)

La economía de la salud mental se ha desarrollado rápidamente en las recientes décadas. Desde una "edad de la inocencia" previa, con aparentemente poco reconocimiento de la escasez de recursos por la comunidad de investigación, hasta una fase de "critica desmesurada", que rechazó la economía y cualquier rol legítimo que desempeñara en la evaluación del tratamiento y la atención, el campo ha avanzado de manera notoria[1].

Tal vez hubo una era de "utilización indiscriminada", caracterizada por la imprecisión metodológica, pobre calidad de datos y generalizaciones demasiado apresuradas; pero ahora se han logrado avances (al menos en algunos países) hacia un desarrollo más constructivo de preguntas y respuestas más contundentes. En lo que respecta a las cifras, el total acumulado de estudios sobre evaluación económica de la atención y tratamiento psiquiátricos ha crecido desde aproximadamente 100 en 1999 a más de 4.000 en 2019.

Los cambios en la economía de la salud mental son mucho más importantes que los que simplemente parecen indicar estas cifras. Se muestran avances, por ejemplo, en el interés por la investigación y el interés de las revistas científicas en ir más allá de la simple parodia de cifras de costes de enfermedades (COI) hacia un análisis más perspicaz de los hallazgos provenientes de evaluaciones de coste-efectividad y otros parámetros económicos. Así mismo, hay demandas más amplias para la economía, motivadas no solo por intereses comerciales (por ejemplo, de compañías farmacéuticas) o imperativos de ahorro de costes (por ejemplo, de gobiernos), sino también por la necesidad de fundamentar una amplia gama de decisiones estratégicas, clínicas, preventivas, de compra y centradas en la persona. Se dispone de mejores datos para utilizar en las evaluaciones económicas e investigaciones asociadas, tales como cohortes natales, encuestas epidemiológicas más ambiciosas, estudios clínicos con componentes económicos integrados, y de registros administrativos de proveedores o compradores.

También se cuenta con mejores métodos de evaluación. El libro best-seller sobre evaluación económica sanitaria lleva cuatro ediciones desde 1987, con más del doble en tamaño, e incorporando muchos de los avances en este campo de estudio[2]. Los evaluadores de la economía sanitaria están mostrando, además de mejores técnicas empíricas, mayor disponibilidad para explorar desigualdades[3]. Otro avance notable ha sido la inclusión de diferentes variables, como para diadas y familiares, y bienestar hedónico, así como una indagación más crítica de la validez de los parámetros de año de vida ajustado por calidad (QALY). Lo más importante es que, en años recientes, se ha visto que los hallazgos de las evaluaciones económicas tienen más impactos, y actualmente hay abundantes oportunidades para aplicar los datos económicos con el fin de promover las políticas de salud mental o el cambio de práctica en muchos países.

Estos avances garantizan una revisión y reflexión sobre la economía sanitaria mental. Pese al alentador progreso, todavía existen grandes lagunas de datos con respecto al aspecto económico en muchos campos del tratamiento y la atención a la salud mental; y la evidencia también presenta una distribución global irregular, transfiriéndose lentamente a los diferentes sistemas de cuidado, atención social y otros. En este artículo, proporcionamos un panorama general del conocimiento actual sobre la economía sanitaria mental, describimos lagunas pendientes de evidencia y las tendencias recientes en la investigación, recomendamos áreas para investigación adicional, y establecemos recomendaciones a nivel político y práctico.

La economía y la salud mental están entrelazadas de múltiples formas. Comenzamos analizando por qué la economía es relevante para la salud mental, y estableciendo los principales tipos de evaluación económica apropiados para las intervenciones y sus implicaciones. Los datos se presentan de acuerdo con las necesidades de salud mental a lo largo de la vida y según las categorías diagnósticas de trastornos mentales, conductuales o del neurodesarrollo. Esto refleja la estructura de cómo la mayoría de las pruebas están actualmente disponibles y organizadas; y utilizando esta estrategia no necesariamente implicamos la validez de las categorías diagnósticas, pues este tema va más allá del alcance de esta revisión. Ofrecemos un resumen sucinto más que exhaustivo

de esta base de conocimiento, extrayendo una gama de elementos e identificando dificultades y soluciones potenciales a nivel metodológico político y práctico. En toda la exposición, se dirigirá a los lectores a bibliografía adicional y artículos de análisis recientes sobre temas específicos.

Pese al rápido crecimiento de los estudios de coste-efectividad y afines en los últimos años, algunas áreas se mantienen inexploradas. Concluimos mencionando algunos de estos vacíos, y con un análisis más amplio de los principales retos que a menudo surgen al tratar de moverse de la evidencia económica empírica a las recomendaciones para la política estratégica y la acción clínica. También aportamos algunas respuestas posibles a estos retos.

POR QUÉ ES RELEVANTE LA ECONOMÍA

La economía se ocupa de la producción, distribución y consumo de bienes y servicios. Su relación con la salud mental es bidireccional y compleja.

Por una parte, se reconoce cada vez más la enorme repercusión de las enfermedades mentales en la economía -a través de sus consecuencias nocivas, como pérdida de productividad y mayor uso de recursos para el tratamiento- con la ayuda de los estudios de carga de morbilidad y COI. Este último suma los costes directos e indirectos generados por un trastorno. Estas consecuencias personales y económicas podrían afectar a lo largo de toda la vida, y tener efecto en la familia y mayor impacto en la comunidad[4]. En 2011, el Foro Económico Mundial proyectó que hacia 2030, las enfermedades mentales representarían más de la mitad de la carga económica global atribuible a enfermedades no transmisibles, unos seis billones de dólares USA[5].

Por otra parte, la penuria económica se asocia con mayor probabilidad de enfermedad mental, posiblemente por una mayor exposición a factores de riesgo (como exclusión social) y un acceso más deficiente a factores protectores (como educación), o por una espiral descendente compleja (es decir, pobreza, costes de tratamiento, dificultades para trabajar; la llamada hipótesis de "deriva")[6,7]. La European Psychiatric Association recientemente publicó una guía sobre la crisis económica y de salud mental en Europa[8], basada en una revisión de 350 artículos, que resaltan la necesidad de estrategias políticas para hacer frente a las considerables y complejas consecuencias.

Dado que los recursos son escasos, y con el propósito de maximizar la salud y el bienestar, se necesitan análisis económicos junto con evidencia de efectividad a fin de que las autoridades identifiquen las mejores opciones para el despliegue de los recursos disponibles[7]. En algunos países con altos ingresos, la evaluación económica es ahora un componente casi obligatorio de cualquier evaluación de investigación en servicios de salud[4]. En el Reino Unido, por ejemplo, los mecanismos de tecnología sanitaria exigen una evaluación formal de coste-efectividad para fundamentar el rembolso y la cobertura, y para elaborar guías clínicas, como las emitidas por el National Institute for Health and Care Excellence (NICE)[4].

Los análisis económicos que se suelen utilizar en los estudios de intervención en salud mental comprenden análisis de coste-efectividad (CEA), análisis de coste-utilidad (CUA), y análisis de coste-beneficio (CBA). Difieren entre sí en lo que respecta a los criterios de valoración (Tabla 1).

Los CEA se centran en indicadores clínicos o similares, como síntomas específicos o discapacidades. Los resultados de CEA pueden ayudar a las autoridades al proporcionar información sobre el coste adicional de lograr una mejora creciente en un criterio de valoración (utilizando el llamado cociente creciente de coste-efectividad, ICER). No obstante, a menos que se cuente con datos claros de que una intervención mejora el resultado y simultáneamente

Tabla 1 Principales tipos de evaluación de economía sanitaria

	Criterios de valoración	Comentarios
Análisis de minimización de costes	Ninguno – los resultados se suponen equivalentes entre las intervenciones.	Uso limitado a menos que la evidencia de los resultados sea convincente.
Análisis de coste-efectividad (CEA)	Un solo resultado ("primario") medido en unidades "naturales", como síntomas o independencia.	Limitado por el enfoque en una sola variable, pero cualquier recomendación del estudio no será ambigua.
Análisis de coste-consecuencias (CCA)	Múltiples resultados medidos en unidades "naturales", como síntomas e independencia y calidad de vida relacionada con la salud.	Puede capturar todos los resultados. Las recomendaciones no siempre son sencillas pues los resultados podrían apuntar en diferentes direcciones.
Análisis de coste-utilidad (CUA)	Medida genérica basada en la utilidad como QALYs. Los estudios que utilizan DALYs son similares.	Los hallazgos se pueden utilizar para la toma de decisiones estratégica en el sector salud. Las medidas de QALY o DALY podrían ser demasiado genéricas y, de esta manera, omitir los matices de los efectos de la intervención en el campo de la salud mental.
Análisis de coste-beneficio (CBA)	Valores monetarios de los resultados, más cualquier ahorro en presupuestos.	Los hallazgos se pueden utilizar para la toma estratégica de decisiones entre todos los sectores de la política, pero es muy difícil monetizar los resultados en salud mental.
Evaluación económica del bienestar	Bienestar subjetivo (probablemente hedónico).	Los hallazgos se pueden utilizar para la toma estratégica de decisiones en todos los sectores de la política, pero el indicador genérico (bienestar) podría pasar por alto matices de los efectos de la intervención.

QALYs, años de vida ajustados por calidad; DALYs, años de vida ajustados por discapacidad.

disminuye el coste, las decisiones básicamente se reducen a juicios de valor fundamentados en datos empíricos que no pueden abordarse únicamente con pruebas económicas (o datos clínicos, para esa materia).

Los resultados de CUA, por lo general expresados en costes por QALY ganados, se podrían utilizar para respaldar tales juicios de valor, y algunos países tienen un umbral de QALY acordado (por ejemplo, 20.000 libras esterlinas por QALY en el Reino Unido[9], y 50.000 dólares US por QALY en Estados Unidos[10]), aunque no sin controversia. El QALY es un ejemplo de una variable genérica que supuestamente es relevante para diferentes trastornos, y para apoyar tomas de decisiones más estratégicas dentro del sistema de salud, por ejemplo, al asignar presupuestos entre especialidades clínicas o tomar decisiones estrategias sobre prioridades en un sistema de asistencia sanitaria nacional. Por su propia naturaleza, los parámetros genéricos, como QALY -o años de vida ajustados por discapacidad (DALY), que se suelen utilizar con más frecuencia en países con bajos y medianos ingresos (LMIC)- no pueden captar todas las sutilezas de un trastorno individual o su tratamiento, y se emplean con más utilidad junto a, más que en vez de, parámetros de efectividad en estudios económicos.

CBA exige que los resultados se evalúen en términos monetarios. Desde una perspectiva de salud mental social y pública, proporciona resultados expresados en beneficios netos (cambio en el valor monetario de efectos menos cambio en costes). Los CBA son inherentemente difíciles de analizar en contextos de salud mental, pues no hay una manera fácil de calcular lo que valdría en dólares, euros u otras monedas, una reducción de los síntomas o una mejoría en independencia.

El análisis de recuperación de la inversión (ROI) fue recomendado recientemente por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Programa para el Desarrollo de las Naciones Unidas (UNDP) haciendo un caso de inversión para la salud mental[11]. Muchas de las intervenciones de "mejor práctica", pero no todas, estaban anteriormente sujetas al análisis WHO CHOICE (CHOosing Interventions that are Cost-Effective – Selección de intervenciones que son coste-efectivas) de la OMS. ROI es un término amplio que abarca diferentes tipos de análisis. La Nota de Guía Metodológica para esta Estrategia de WHO/UNDP opta por recomendar una forma de CBA: los valores monetarios inherentes a los resultados en salud mental podrían verse como un parámetro en cierto modo crudo, pero ayudan a situar el análisis de la asignación de recursos para abordar las enfermedades mentales en un contexto económico más amplio.

Ejemplos de estos tipos de evaluaciones económicas aparecerán a lo largo de este artículo, aunque describiremos principalmente estudios de coste-efectividad y de coste-utilidad.

MÁS ALLÁ DE LA CARGA DE ENFERMEDAD

Los datos sobre la carga económica de los problemas de salud mental para la sociedad son instrumentos para lograr la atención de los responsables de las políticas (sobre todo en dominios no relacionados con la salud), al calcular la escala del "problema" y resaltar la discordancia entre la carga de salud mental y la asignación de recursos.

Análisis recientes utilizando COI y el valor de vida estadística (VSL, evaluación basada en la disposición para pagar a fin de evitar determinados riesgos) han sugerido un coste global de trastornos mentales, neurológicos y de consumo de sustancias (MNS) de 2,5 billones de dólares USA y 8,5 billones de dólares USA en 2010, respectivamente. Utilizando el enfoque del valor de la producción perdida o del crecimiento económico, que tiene en cuenta DALY, el impacto económico global acumulado de MNS se ha estimado en 16,3 billones de dólares USA entre 2011 y 2030[5]. Esta enorme repercusión económica supera la de las enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias crónicas, cáncer y diabetes en su contribución a la carga global de enfermedad.

Sin embargo, la estimación actual del dispendio medio global en salud mental es de solo 2,5 dólares USA por persona y por año (fluctuando de 0,1 a 21,7 dólares USA en todas las regiones de la OMS), representando menos del 2% del gasto gubernamental sanitario a nivel global[12]. Este bajo gasto es uno de los motivos principales de la amplia brecha entre las necesidades de salud mental y la provisión de intervención[4].

La brecha es particularmente amplia en los LMIC. En un análisis reciente de datos de 30 países en la Región de las Américas de la OMS, por ejemplo, se reportó un cociente entre la carga de salud mental y el gasto que oscilaba de 3:1 a 435:1[13], que se correlacionó con el producto interno bruto (PIB) después del ajuste con respecto a la paridad en la capacidad de compra, siendo particularmente afectados por el desequilibrio los países con más bajos ingresos.

Existen unos pocos ejemplos exitosos en los que se han considerado estos tipos de evidencia sobre la carga de enfermedad y COI para crear conciencia pública y ante las autoridades a fin de que prioricen los recursos para avanzar en la atención psiquiátrica. Por ejemplo, las estimaciones de la repercusión económica global de la demencia[14] fueron fundamentales para reconocer el problema como una prioridad de salud pública en 2012[15], y la subsiguiente Cumbre sobre Demencia del G8, informes de políticas de gobierno[16] y creación del Consejo Mundial sobre Demencia en 2013.

No obstante, desde la perspectiva de las autoridades, los datos sobre la carga de enfermedad y costes por sí solos tienen una utilidad limitada. Sin duda pueden crear conciencia del impacto global, pero no ofrecen recomendaciones sobre lo que se debe hacer como respuesta, en lo que respecta a tratamientos, servicios asistenciales, prevención, etc. Las decisiones deben basarse en asequibilidad, por ejemplo (que requieren estudios de impacto de presupuesto o estudios de compensación de costos) e información "de valor-por-dinero" para guiar el gasto público (que requiere estudios de evaluación económica que consideren tanto coste como resultados).

Una evaluación económica completa, en este sentido, es esencial para ayudar a las autoridades a entender cómo hacer un uso más eficiente de los recursos disponibles, y es el foco principal de este artículo. Problemas más amplios relacionados con la financiación de la asistencia a la salud mental, como la financiación con impuestos, la prestación de asistencia sanitaria universal, son complejos y requieren estrategias que impliquen intercambios entre asequibilidad, focalización, acceso, equidad y eficiencia[4]. Por tanto, una vez más, es importante el papel que desempeñan los datos derivados de estudios de coste-efectividad y similares.

DATOS ECONÓMICOS ACTUALES Y EVENTOS CLAVE EN EL CUIDADO MENTAL

Salud mental materna

La salud mental perinatal es una buena ilustración de los potenciales efectos "indirectos" y "externos", y por consiguiente del impacto económico más amplio, del tratamiento y la asistencia a

la salud mental. En un análisis reciente de coste-efectividad de las intervenciones perinatales para depresión y/o ansiedad se evaluaron estudios publicados entre 2000 y 2017[17]. Los ocho estudios revisados están dirigidos a la depresión postparto materna, mientras que solo un estudio incluyó ansiedad y padres en la evaluación. Solo cuatro estudios informaron sobre hallazgos de coste-utilidad para permitir una comparación estratégica más amplia.

Los autores concluyeron que los programas de detección-más-tratamiento probablemente se considerarán como coste-efectivos, con un coste por QALY que oscila de 8.642[18] a 15.666 libras esterlinas[19]. Estas cifras se comparan bien con el umbral de coste-por-QALY asociado con NICE (20.000 libras esterlinas), sugiriendo que el método se vería como representativo del valor por dinero en el uso de recursos de asistencia a la salud en Inglaterra. En realidad, estos hallazgos probablemente subestiman las repercusiones económicas de la asistencia y el tratamiento a la salud mental perinatal: los estudios analizados tuvieron un horizonte de tiempo máximo de 2 años, y en la mayor parte solo se evaluaron los costes de la asistencia sanitaria y social, en vez de una perspectiva social más amplia.

Es bien sabido que la depresión perinatal puede afectar de forma significativa al desarrollo del niño hasta los 16 años de edad[20]. Estas consecuencias comportan asociados costes sustanciales. Un estudio de modelo económico en el Reino Unido mostró que un 72% de los costes totales de problemas de salud mental perinatal se relacionan con el niño, y los costes de la asistencia sanitaria y social representaron solo 500 millones de un coste anual total de 8.100 millones de libras esterlinas[21]. Muchos de los costes se relacionan con pérdidas de productividad, deficiencia a nivel de educación, justicia criminal y calidad de vida. El coste total estimado de un caso de depresión perinatal sumó la elevada cantidad total de 73.822 libras esterlinas[21]. Las evaluaciones económicas que consideraran también los efectos sobre el niño proporcionarían, en consecuencia, mayor justificación para el tratamiento y la asistencia. No obstante, estos efectos más generales raras veces se incluyen en los estudios actuales[4].

Empiezan a surgir evaluaciones económicas de estrategias preventivas[22]. En un estudio de 2016 sobre la prevención de la depresión postnatal[23], los autores concluyeron que la atención postnatal rediseñada en obstetricia puede ser coste-efectiva para la prevención universal; y las intervenciones basadas en el enfoque centrado en la persona (PCA) y en la psicoterapia interpersonal (IPT), para la prevención indicada. Más recientemente, se ha evaluado la formación de visitantes sanitarios para mujeres con riesgo de depresión[19] en mujeres con menor riesgo, y los resultados parecen indicar un alto coste-efectividad en la prevención de síntomas depresivos postparto[24]. Es necesaria la investigación en estas prometedoras áreas para llegar a recomendaciones más concluyentes.

Otras lagunas de datos económicos en este campo incluyen la ansiedad perinatal, depresión prenatal e intervenciones para padres[17], así como intervenciones en contextos de más bajos recursos. Esto último es necesario en particular, dado que los datos económicos generados en regiones con altos ingresos no suelen ser aplicables. Por ejemplo, aunque se demostró que los programas de detección-más-tratamiento eran coste-efectivos[17], esto se basó en datos procedentes de países con altos ingresos.

La detección sistemática en los LMIC, puede sobrepasar un sistema sanitario débil y no representa el mejor uso de recursos[25]. También pueden requerirse diferentes modelos de servicio, como cambio de tareas. Por ejemplo, las intervenciones psicosociales implementadas por profesionales no especialistas en centros de atención a la salud prenatal han demostrado eficacia en los LMIC, aunque se carece de datos sobre su coste-efectividad[26].

Salud mental del niño y el adolescente

Los problemas de salud mental en la infancia y adolescencia se asocian, de forma similar, a repercusiones clínicas y económicas de amplio alcance y duraderas. Los progresos en la generación de evidencia económica en este campo siguen siendo lentos. Se dispone de más datos sobre la intervención temprana en la psicosis[27], que también suelen incluir una población adulta y se analizan más adelante en este artículo.

En una revisión de 2014[28] se señala una frecuencia de publicación de todos los artículos relacionados con costes de aproximadamente 10 por año entre 2009 y 2014, siendo la mayoría de estudios procedentes de Estados Unidos o Reino Unido. El autor concluyó que la mayor parte de las preguntas en torno a las implicaciones económicas de los cuidados y del tratamiento de la salud mental del niño y el adolescente (qué, cuándo, dónde, a quién y cómo) permanecieron sin respuesta, quedando los interesados con una información insuficiente para respaldar las decisiones de asignación de recursos. De forma parecida, se hace notar la falta de datos sobre coste-efectividad en otra revisión reciente[29] y en un estudio realizado en 2016 acerca de nuevos datos económicos referentes al impacto potencial de los servicios de salud mental para personas jóvenes[30].

Se dispone de datos económicos para el tratamiento de la depresión en adolescentes, aunque aún no se ha concluido si son más coste-efectivos[28] los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) solos o los ISRS más terapia cognitiva conductual (TCC); y dos estudios aleatorizados controlados (ECA) previos proporcionan datos contradictorios[31,32]. En otra revisión, los autores señalan que, en niños y adolescentes, es improbable que TCC sea coste-efectiva en comparación con la medicación[33]. Un ECA reciente indicó que al utilizar TCC como intervención de segunda línea en personas jóvenes deprimidas que rechazan los antidepresivos, hubo una dominancia de TCC respecto al tratamiento habitual hacia el final de un tratamiento de 24 meses, pero no a los 12 meses[34].

Lo que puede observarse a partir de estos estudios es, una vez más, la importancia del horizonte temporal, sobre todo porque las evaluaciones económicas integradas en los ECA por lo general tienen periodos de seguimiento breves. En uno de estos estudios con seguimiento de 12 y 36 semanas, los hallazgos en coste-efectividad se invirtieron entre los dos momentos de evaluación: el seguimiento más breve señaló que el tratamiento con ISRS era más coste-efectivo, mientras que el seguimiento más prolongado mostró que el ISRS más TCC era más coste-efectivo[32,35]. Un ejemplo ilustrativo de las repercusiones perdurables de los problemas de salud mental en la infancia son las consecuencias a largo plazo del bullying que pueden observarse en la edad adulta, requiriendo seguimiento a largo plazo para comprender los aspectos económicos de las intervenciones sobre estas consecuencias[36,37].

Una revisión reciente de la literatura sobre evaluaciones económicas publicadas entre 1997 y 2014 en la Base de Datos de Evaluaciones Económicas del National Health Service (NHS) del Reino Unido y otras fuentes, se centró en los atributos de los sistemas sanitarios (es decir, descartando tratamiento farmacológico o psicoterapia individual). Se identificaron 40 estudios con costes y resultados de la atención a la salud mental en jóvenes[27]. Estas intervenciones se dirigieron a una amplia gama de problemas de

salud mental, como ansiedad, depresión, trastornos de la conducta alimentaria, psicosis, trastorno por uso de sustancias, problemas de salud mental no especificados, de psiquiatría forense, y suicidio y autolesión. Los atributos comunes de las intervenciones con datos económicos favorables fueron las estrategias de evaluación realizadas a tiempo (incluida la detección) y las intervenciones basadas en la familia, aunque para las últimas hubo algunas variaciones con respecto a si había otras alternativas más coste-efectivas. Se resaltaron problemas metodológicos en los estudios, incluyendo una estrecha perspectiva de evaluación, y ninguno de los estudios analizados adoptó una perspectiva social y de asistencia sanitaria[27].

Una perspectiva sanitaria estrecha pasaría por alto gran parte de las implicaciones de costes globales al abordar las necesidades en salud mental del niño y el adolescente, lo que incluye repercusiones en los sistemas de educación y judicial, y en familias y empleos[28]. Por ejemplo, en el informe de 2017 del Reino Unido que incluyó 15 estudios, los costes relacionados con la salud mental en 3 años en personas de 12 a 15 años de edad, promediaron 1.778 libras esterlinas por individuo por año; correspondiendo un 90% de este coste al sector de educación[30]. También son importantes los efectos indirectos de la salud mental del niño y el adolescente en cuidadores y familia, dada la relación de dependencia evolutiva entre el niño y sus familiares, y sin embargo también están infraestudiados[38].

Se han realizado algunos avances recientes para abordar la escasez de datos económicos en este campo. En 2017, el Grupo de Expertos de Greenwich propuso enfocar las investigaciones futuras en los LMICs, para recomendar "un sistema de salud mental coste-efectivo que mejore de manera óptima los futuros resultados en niños y adolescentes"[39].

La evaluación económica puede verse actualmente como un componente integral en las principales iniciativas de salud mental para jóvenes, como headspace (de la National Youth Mental Health Foundation) en Australia[40]. Reconociendo las implicaciones del coste de los problemas de salud mental infantil en la edad adulta, se está evaluando en el Reino Unido la transición del servicio de salud mental del niño y adolescente al servicio de cuidado mental del adulto, con un CUA integrado como análisis económico primario, en un ECA que se está llevando a cabo actualmente[41].

Depresión y otros trastornos mentales frecuentes

Al ser una de las intervenciones mejor estudiadas para la depresión y ansiedad, la TCC se ha evaluado con frecuencia en los análisis económicos. En una revisión sistemática de CUA de 22 estudios publicados entre 2004 y 2012 sobre TCC para trastorno depresivo mayor, los autores concluyeron que casi todos los estudios mostraban "crecientes cocientes de coste-utilidad aceptables"[33].

Más específicamente, la revisión sugirió que la TCC individualizada probablemente es coste-efectiva tanto en combinación con medicación versus medicación sola, como en tratamiento independiente versus tratamiento habitual, derivación a atención extrahospitalaria, o biblioterapia. TCC individualizada tampoco es inferior a la medicación (ISRS y antidepresivos tricíclicos, TCAs), con intervenciones que incluyen TCC individualizada como dominante o con un ICER que oscila de 1.599 dólares USA a 46.206 dólares USA por QALY.

Respecto a la TCC de grupo, se indicaron resultados similares, siendo TCC de grupo coste-efectiva en comparación con ISRS, TCAs, tratamiento habitual y biblioterapia. Los resultados de la TCC computadorizada fueron más ambivalentes. Una de las limitaciones señaladas es el tiempo de seguimiento relativamente corto en los estudios analizados (promedio de 19 meses), teniendo en cuenta que el tiempo para la remisión en la depresión podría ser mucho más prolongado[33].

Más recientemente, la investigación ha sugerido la activación conductual (BA) como una potencial alternativa a la TCC que es menos dependiente de las habilidades del terapeuta, lo cual sería importante para su implementación en contextos en los que los recursos humanos en salud mental son particularmente escasos (como en muchos LMICs). En un estudio reciente que comparó el coste y el resultado de BA versus TCC, los autores encontraron que BA era más coste-efectiva[42]. En sus análisis de sensibilidad, teniendo en cuenta perspectivas sociales más amplias (por ejemplo, incluyendo pérdidas en productividad) y perspectivas más estrechas (por ejemplo servicio de salud mental), BA tuvo una alta probabilidad de dominio y de ser coste-efectiva a un umbral de disposición a pagar de 20.000-30.000 libras esterlinas por QALY.

Un aspecto relacionado con el mejor uso de recursos, sobre todo recursos humanos muy especializados, es el coste-efectividad de la atención escalonada[43] o de la atención colaborativa (escalonada)[44]. Ambas se han revisado recientemente, aunque los datos siguen siendo no concluyentes, debido en parte a problemas metodológicos (por ejemplo, uso de QALY como criterio de valoración, y una amplia gama de horizontes temporales, de 6 a 24 meses) y en parte por la heterogeneidad de estos modelos.

En la revisión de estudios sobre coste-efectividad de la atención escalonada para la prevención o tratamiento de la depresión y/o ansiedad, cuatro estudios se enfocaron en el tratamiento. El análisis combinado sugirió mejor coste-efectividad de la atención escalonada frente al tratamiento habitual de la ansiedad pero no de la depresión[43]. En la revisión de 19 estudios de tratamiento colaborativo (escalonado) para los trastornos depresivos, el coste-efectividad tuvo muy amplia fluctuación: desde el dominio hasta un ICER de 874.562 dólares USA por QALY[44].

En 2016, Chisholm et al[45] publicaron un análisis ROI sobre el tratamiento escalonado de la depresión y la ansiedad en 36 países entre 2016 y 2030. Los autores utilizaron un modelo de proyección para investigar los efectos del tratamiento de la depresión y trastornos de ansiedad, teniendo en cuenta el impacto económico de las tasas de reincorporación al trabajo, absentismo y presentismo, y sugirieron un cociente beneficio-coste de 2,3-3,0 a 1; o 3,3-5,7 a 1, cuando también se tuvo en cuenta el valor de los beneficios obtenidos en salud (años de vida saludable ganados en términos monetarios). Sin embargo, este análisis no recoge todos los beneficios; como la reducción del apoyo al bienestar, el tratamiento y su cumplimiento en problemas de salud física relacionados (como cardiopatía coronaria), y los mejores resultados para los familiares y otros posibles afectados[45].

Los valores monetarios inherentes a los años de vida saludable también podrían generar algún debate. Aunque los ahorros en las finanzas públicas derivados de la mayor productividad y años de vida saludable cuando se tratan estos trastornos mentales frecuentes pueden no ser la principal preocupación del sector de servicios de salud mental que financia estos tratamientos (es decir, discordancia de silo, en el que las intervenciones pueden tener efectos en múltiples sectores, lo que conduce a una necesidad de encontrar acuerdos de compensación interinstitucional – véase más adelante), probablemente se consigue suficiente ahorro en atención sanitaria como para cubrir los costes de intervención.

Con base en la experiencia de IAPT (mejora de acceso a terapias psicológicas) de Inglaterra, que tiene un coste medio único

de 650 libras por persona, Layard y Clark[46] argumentaron que "no cuesta nada" para el gobierno. Este planteamiento se basó en la consideración de que el 1% de la población en edad de trabajar recibe pagos por discapacidad (y por tanto pagan menos impuestos) debido a ansiedad y depresión, con un coste para el gobierno de 650 libras esterlinas por persona y mes; y, si también requieren cuidados médicos, el coste adicional sanitario sería 750 libras esterlinas por persona y año para los que no están en IAPT. Por consiguiente, plantean que las psicoterapias escaladas basadas en la evidencia se pagarían por sí solas aun cuando solo se tomaran en cuenta los beneficios del bienestar y los costes de la asistencia sanitaria[46].

Psicosis y otras enfermedades mentales graves

Desde la desinstitucionalización en muchos países que data de la década de los 70s, hasta la aparición de los servicios de intervención precoz (EIP) alrededor de los 90s, y el cambio más reciente hacia la recuperación, las enfermedades mentales graves (SMIs) han encabezado los avances importantes en la asistencia y tratamiento psiquiátricos, así como un enfoque hacia la evaluación económica. Sin embargo, la complejidad y cronicidad de las SMIs plantean retos en la investigación tanto clínica como económica, persistiendo grandes lagunas de datos en relación con el coste-efectividad de estos servicios.

Varios metaanálisis han demostrado que los EIP son eficaces para reducir costos como la hospitalización, días en cama y tasa de recaídas, y para mejorar la participación escolar o laboral, en comparación con el tratamiento habitual[47-49]. Un estudio publicado en 2014 por Rethink Mental Illness[50] sugirió que los EIP y las intervenciones basadas en la comunidad generan ganancias económicas principalmente por sus efectos en las recaídas, la menor necesidad de atención costosa, y los resultados de recuperación más generales (como en empleo, vivienda y salud física).

Utilizando modelos analíticos para comparar los EIP con el tratamiento habitual en personas con primer episodio de psicosis[51], los resultados mostraron que los EIP podían ahorrar alrededor de 2.000 libras esterlinas por persona en el curso de 3 años por sus mejores resultados en empleo y educación, y aproximadamente 1.000 libras esterlinas por persona en 4 años a causa de la disminución de las tasas de suicidio. Más recientemente, una revisión sistemática de 16 estudios mostró datos consistentes de coste-efectividad de los EIP en personas con primer episodio de psicosis o alto riesgo clínico de psicosis, en comparación con el tratamiento habitual[52].

No obstante, los autores advirtieron que los datos tenían una calidad metodológica moderada, con una heterogeneidad significativa, y provenían principalmente de países con altos ingresos. En los LMICs, por ejemplo, se desconoce si los EIP especializados serían practicables y tendrían un coste-efectividad similar. Asimismo, quedan interrogantes sin respuesta en relación con la duración del servicio, la prestación de cuidados y otros parámetros[53] de esta compleja intervención que podrían tener implicaciones clínicas y de costes.

Se dispone de algunos datos económicos sobre las intervenciones con objetivos más específicos de tratamiento, como la TCC para psicosis, estrategias de adherencia a la medicación, y respaldo al empleo. En un informe reciente de Evaluación de Tecnología Sanitaria que incluyó una revisión sistemática sobre coste-efectividad de la TCC individual o en grupo para la psicosis[54], se identificaron seis ECAs con evaluación económica, que incluían tanto personas con primer episodio de psicosis y psicosis crónica, como psicosis resistente al tratamiento.

En comparación con el tratamiento habitual (intervenciones que típicamente implican medicación, asesoramiento, atención comunitaria y tratamiento de casos), añadir TCC para la psicosis dominó en la mejoría sintomática o funcional. Dos de los estudios que incluyeron QALY como variable mostraron un ICER que fluctuó de 1.455 a 18.844 libras esterlinas por QALY ganados. Sin embargo, los periodos de tiempo de estos estudios fueron breves: entre 9 y 18 meses solamente. Por consiguiente, los autores del estudio llevaron a cabo un estudio de modelo de microsimulación utilizando un modelo analítico de decisiones, con un horizonte de tiempo de 5 años, concluyendo que añadir TCC al tratamiento habitual para las personas con psicosis, pareció ser de nuevo una opción coste-efectiva.

Entre las intervenciones que fomentan la adherencia a la medicación antipsicótica, una estrategia que implique incentivo económico se ha evaluado favorable desde el punto de vista coste-efectividad. En un ECA de grupo, a las personas con esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o trastorno bipolar se les pagó un modesto incentivo económico de 15 libras esterlinas por inyección de liberación prolongada. Los resultados mostraron que costó 982 libras esterlinas alcanzar un incremento del 20% en la adherencia a la medicación, y 2.950 libras lograr un cumplimiento "satisfactorio", sugiriendo que probablemente esto sería una intervención coste-efectiva[55].

Para el apoyo al empleo, el modelo con más evidencia económica es el IPS (Colocación y Apoyo al Individuo). En un ECA con CEA en seis países europeos, el IPS obtuvo mejores resultados en lo que respecta a días trabajados en contextos competitivos y a porcentaje de personas que trabajaban al menos un día, sugiriendo sus resultados que es casi seguramente más coste-efectiva que los servicios de rehabilitación vocacional estándar[56].

En una revisión de 15 ECAs sobre la posibilidad de generalización de IPS dentro y fuera de Estados Unidos[57], aunque se observó una mayor tasa de empleo competitivo en estudios estadounidenses que en los no estadounidenses (62% vs 47%), los autores concluyeron que se obtienen resultados positivos y sistemáticos que favorecen el IPS al nivel internacional. Una de las consideraciones económicas es el enorme coste asociado al desarrollo y mantenimiento de programas de trabajo no competitivo, que por lo general van a cargo de los gobiernos. Junto con los acuerdos para exención de impuestos, estos programas alternativos de apoyo al empleo no suelen ser sostenibles desde el punto de vista económico.

El empleo es un objetivo importante no solo para la economía sino también para un objetivo o resultado de recuperación personal. En un artículo reciente sobre recuperación y economía[58] se analizaron los datos económicos para una gama de estrategias centradas en la recuperación, incluyendo el apoyo por compañeros, presupuestos personales, autogestión, bienestar y consejos sobre deuda, planes conjuntos de crisis y directivas anticipadas, apoyo a la vivienda, y colegios para la recuperación. A pesar de ser disparejos en cuanto a su solidez metodológica, los datos económicos disponibles respaldan sistemáticamente una estrategia centrada en la recuperación.

Este movimiento hacia la recuperación personal plantea interrogantes sobre mediciones de resultados significativos, desde las perspectivas clínica, económica y política. En una revisión sistemática de 59 estudios sobre modelos económicos y métodos de estimación de utilidad en la esquizofrenia[59], la mayoría de los modelos utilizó QALY o DALY como determinantes de valor, mientras que en otros se utilizaron las puntuaciones en la Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS) como base para las estimaciones de utilidad.

Como se señala en otra revisión sistemática sobre EIP, indicadores que son más apreciados y relevantes para las personas, sistemas sanitarios y asistenciales, y responsables políticos -como la recuperación social, los análisis de impacto a nivel de presupuesto y las mediciones de equidad- están comenzando a incluirse en las agendas de investigación[52], aunque problemas como los ahorros no canjeables y las discordancias de grupo serían algunos de los retos previsibles con estos criterios de valoración (véase más adelante).

Salud mental en personas ancianas: demencia y depresión

Las estrategias de asistencia e intervención en la demencia son muy amplias e incluyen las dirigidas a la persona y/o familia u otros cuidadores no remunerados. Aunque los estudios de coste-efectividad en un tiempo se consideraron "raros"[60], los datos económicos están comenzando a aflorar. Actualmente se dispone de datos económicos satisfactorios relativos a la medicación antidemencia, antipsicóticos y antidepresivos. Puesto que los inhibidores de colinesterasa se pueden conseguir a precio genérico, análisis más recientes muestran que son más coste-efectivos como monoterapia que el placebo ("mejor tratamiento de apoyo"), y probablemente también ahorran más costes en las personas con enfermedad de Alzheimer (EA) leve a moderada[61].

En el caso de personas con EA moderada a grave, un estudio recientemente publicado ofreció nuevos datos económicos. Se analizó el coste-efectividad de continuación del donepezilo, en comparación con su suspensión, al valorar cada uno de los criterios de valoración -cognición, funcionamiento (actividades de la vida cotidiana), y QALYs- y si los costes medían solo el uso de servicios de asistencia sanitaria y social o además los cuidados no pagados[62]. También redujo el riesgo de internamiento en una residencia al cabo de 1 año (pero no a los 4 años)[63].

Se dispone de muy pocos datos económicos sobre coste-efectividad de las combinaciones de medicamentos para tratar la EA. No hay un argumento económico para utilizar medicación antidepresiva en el tratamiento de personas con EA que tienen depresión concomitante. El estudio más minucioso sobre medicación antidepresiva en personas con EA probable o posible y depresión comórbida fue el estudio HTA-SADD (Estudio de Evaluación de Tecnología Sanitaria sobre el Uso de Antidepresivos para Depresión y Demencia)[64]. La evaluación económica incluida en el estudio no mostró diferencias significativas en costes para ningún servicio de asistencia sanitaria hospitalaria o comunitaria o de asistencia social entre los grupos al cabo de 39 semanas[65]. Tampoco hubo diferencias en los QALYs durante este periodo.

De forma similar, no hay un argumento económico para utilizar medicamentos antipsicóticos en el tratamiento de síntomas psicológicos y conductuales de demencia. Los datos más sólidos provienen del estudio CATIE-AD (Estudio de Eficacia de la Intervención Clínica con Antipsicótico en la Enfermedad de Alzheimer), que se llevó a cabo en 42 centros de Estados Unidos. En este estudio se analizó la situación clínica y económica de tres antipsicóticos ampliamente utilizados (olanzapina, quetiapina y risperidona), en comparación con placebo, mediante un ECA a doble ciego que incluyó a personas con EA que presentaban alucinaciones, delirios o agitación. Los costes durante un periodo de 9 meses fueron más bajos para el grupo placebo que para cualquiera de los grupos tratados con antipsicóticos[66]. La única diferencia encontrada en el resultado del estudio fue que el placebo superó a la olanzapina en relación con las actividades de la vida cotidiana. En otras palabras, el tratamiento antipsicótico no fue coste-efectivo.

Las guías NICE de 2018[67] sobre las intervenciones para promover la cognición, independencia y bienestar recomendaron ofrecer "una gama de actividades para promover el bienestar que se ajusten a las preferencias de la persona" y una "terapia de estimulación cognitiva de grupo a las personas con demencia leve a moderada". Los datos económicos relevantes para estas dos recomendaciones están disponibles a partir de estudios sobre terapia de estimulación cognitiva (CST) y programas de actividad individualizados (TAP).

Las evaluaciones económicas de CST de grupo[68] y CST de mantenimiento[69] mostraron que la intervención tiene una buena relación calidad-precio, ya que las mejoras en la cognición y calidad de vida fueron suficientemente importantes, mientras que el coste adicional de proporcionar CST es relativamente moderado. Esto último parece ser más coste-efectivo en quienes viven solos y/o tienen mejor cognición[70]. Los inhibidores de la colinesterasa intensifican los efectos de la CST de mantenimiento y mejoran su coste-efectividad[69].

Utilizando modelos de simulación, NICE llevó a cabo un análisis económico de CST, y los resultados mostraron un ICER inferior a 20.000 libras esterlinas por QALY[71]. Para TAP, un análisis anterior de coste-efectividad sugirió un ICER de 2,37 dólares USA por día para que el cuidador ahorre 1 hora en hacer cosas para la persona con demencia, y 1,10 dólares USA por día para ahorrar 1 hora en estar "de servicio".

También se dispone de datos satisfactorios para los programas multicomponentes de apoyo al cuidador, como START (Estrategias para Familiares) en Reino Unido, y REACH y el más nuevo REACH II (Recursos para Promover la Salud del Cuidador de Alzheimer) en Estados Unidos.

Los cuidadores en el programa START utilizaron menos servicios en los primeros 8 meses, lo que compensa el coste del programa. Cuando se consideran en conjunto con otros resultados positivos, START es coste-efectivo a corto plazo[72]. Los resultados del seguimiento a largo plazo apenas se han dado a conocer. En el seguimiento a 6 años, los resultados en salud mental del cuidador fueron mejores en el grupo de la intervención, pero ni los costes relacionados con el paciente ni los relacionados con el cuidador fueron diferentes entre los grupos[73]. Por consiguiente, START es clínicamente eficaz durante un mínimo de 6 años sin incrementar los costes.

De manera similar, los hallazgos del programa REACH II también han sugerido eficacia y coste-efectividad, y un análisis de ICER indica 5 dólares USA por día por 1 hora ahorrada en la prestación de cuidados[74]. Pese a estos hallazgos de coste-efectividad, algunos autores han planteado su preocupación sobre la falta de financiación para respaldar una implementación más amplia[75].

El (coste-)efectividad de la gestión del cuidado de la demencia (DCM) sigue sin ser concluyente, debido a diferencias de protocolo y de metodología de la investigación (es decir, periodo de observación breve, definición diferente de DCM). En un ECA reciente en que se investigó un modelo de DCM en el que participaron médicos de atención primaria (DelpHi - Demencia: ayuda centrada en la vida y la persona)[76], los resultados sugirieron que DCM es coste-efectiva (dominante) en comparación con el tratamiento habitual, sobre todo en personas con demencia que viven solas. La reducción de la hospitalización y el retraso de la institucionalización probablemente son factores que posiblemente contribuyen a este hallazgo de coste-efectividad. Sin embargo, los autores señalaron que sus hallazgos positivos diferían de algunos estudios previos, lo que podría ser atribuible a la alteración cognitiva más leve en su muestra[76], sugestiva de mejor coste-efectividad con una intervención más temprana.

Varios estudios proporcionan datos sobre coste-efectividad de los programas de intervención de cuidados domiciliarios, incluidos dos estudios importantes del Reino Unido: MARQUE (Manejo de la Agitación y Mejora de la Calidad de Vida)[77] y WHELD (Bienestar y Salud para Personas con Demencia)[78]. El estudio MARQUE demostró coste-efectividad respecto a QALY ganados, pero no fue eficaz para el manejo de la agitación[77]. La intervención WHELD, cuidado centrado en la persona que incorporó revisión del antipsicótico, mostró beneficios tanto en la agitación como en la calidad de vida, sugestivo de un modelo de ahorro de costes aunque con una magnitud de efecto relativamente pequeña[79]; con el coste adicional del programa compensado por los mayores costes sanitarios y de asistencia social en el grupo con tratamiento habitual[78].

En muy pocos estudios se ha analizado el coste-efectividad de las intervenciones dirigidas a la depresión en una edad más avanzada. En una reciente revisión se observó que se contaba con datos de coste-efectividad de dos estudios de prevención de cuidados escalonados; sugiriendo un estudio que la prevención de cuidados escalonados no es coste-efectiva en comparación con el cuidado habitual, mientras que el otro mostró que la tasa de incidencia de depresión y ansiedad en personas mayores se redujo a la mitad con el programa de prevención, aumentando los años de vida sin depresión o ansiedad a un coste asequible.

Los autores señalaron que, en poblaciones de edad más avanzada, las evaluaciones económicas no tendrían en cuenta la pérdida de productividad, bajo el supuesto de que es irrelevante[43]. Con el envejecimiento de la población y el incremento asociado en la prevalencia de problemas de salud mental a una edad avanzada, se plantea la duda de la asequibilidad -incluso cuando las intervenciones son coste-efectivas y potencialmente valer la pena la inversión- y cuestiones más cargadas de valor como las desigualdades y la paridad entre salud mental y salud física[80].

RETOS Y RESPUESTAS

Retos

Los datos económicos no pueden dirigir las decisiones, pero pueden ayudar a tomar decisiones mejor informadas. No obstante, surgen dificultades al tratar de pasar de los datos a las recomendaciones, a la acción, a su impacto (Figura 1).

La primera de estos es simplemente las lagunas en los datos que conforman la evidencia. Pese al rápido crecimiento de los estudios de coste-efectividad y afines en los últimos años, algunas áreas permanecen inexploradas. Por ejemplo, es escasa nuestra comprensión más allá del corto plazo de las consecuencias económicas de las enfermedades mentales o de sus tratamientos. Hay pocas evaluaciones económicas sobre las formas de proteger los derechos individuales o sobre el apoyo a la recuperación. La prevención y la intervención temprana también están relativamente descuidadas[81].

Es rara la investigación económica sobre familias, pese a los roles que desempeñan en la etiología, el apoyo y la recuperación. También se han hecho escasos esfuerzos para abordar aspectos sociales más amplios de las enfermedades mentales, como la pobre concienciación, la discriminación y estigma[82]. Lo más destacado de todo es, desde luego, la escasez de datos económicos en los LMICs, como señalamos anteriormente en muchas de las secciones específicas.

Aun cuando se disponga de datos, es posible que no sean lo suficientemente sólidos para construir una política fiable o recomendaciones prácticas. Del mismo modo, los datos disponibles pueden no ser transferibles desde el contexto en el cual se obtuvieron a otros contextos (sobre todo a otros países): los datos de coste-efectividad "se trasladan menos bien" que la mayor parte de datos clínicos.

Un segundo reto es cuando una intervención es coste-efectiva (es decir, genera resultados que se consideran suficientes para jus-

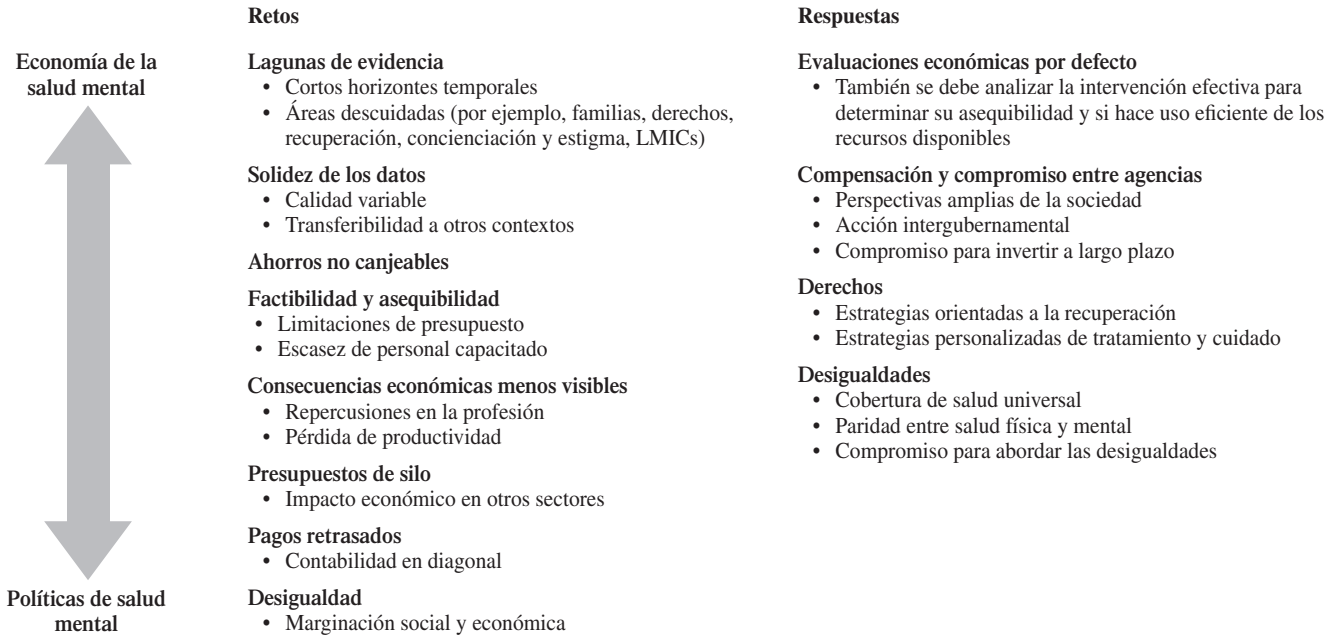

Figura 1 Dificultades y respuestas en la economía de la salud mental. LMICs, países con bajos y medianos ingresos.

tificar los costes más elevados de su aplicación) pero inasequible debido a que no queda dinero en el presupuesto o no hay personal apropiadamente capacitado para aplicarla. Es por esto que las autoridades estratégicas siempre se prestan a escuchar acerca de nuevas intervenciones que logren resultados equivalentes o mejores en comparación con el tratamiento estándar pero a un coste inferior: de ahí, por ejemplo, el interés en BA más que en TCC para la depresión[42], y el hallazgo reciente de ahorros de costes con DCM, especialmente entre personas con demencia que viven solas[76]. Los avances terapéuticos (por ejemplo, medicaciones con nuevos modos de acción) pueden prometer la modificación de la enfermedad, menos síntomas o mejor calidad de vida, pero si simultáneamente no reducen los costes, suponen una presión adicional a los ya sobrecargados presupuestos para asistencia sanitaria.

Un reto relacionado es que los aparentes ahorros que se encuentran en un estudio de investigación podrían no resultar "canjeables" en la vida real. Los equipos de intervención temprana en la psicosis podrían acortar las hospitalizaciones[47], pero no generarán ahorros reales a menos que se cierren las camas hospitalarias o se comparta personal. El apoyo eficaz a los cuidadores podría reducir el tiempo que dedican (al que una evaluación podría añadir costes) o los niveles de estrés[73], pero podría no liberar recursos transferibles para otros usos.

Los tratamientos eficaces de las enfermedades mentales podrían tener consecuencias sustanciales fuera del contexto del tratamiento inmediato. Podría haber reducciones de costes en otros campos clínicos si el tratamiento de una enfermedad mental ayuda a los pacientes a controlar mejor sus trastornos concomitantes, por ejemplo[83]. Pero si diferentes especialidades tienen presupuestos separados, podría ser difícil alinear costes y beneficios para hacer que el tratamiento parezca económicamente atractivo.

Todavía es más complicado cuando un buen tratamiento psiquiátrico tiene sus máximos efectos (económicos o de otro tipo) fuera del sector salud. Los costes más altos para el sector público de las enfermedades mentales en la infancia tienen lugar en las escuelas[84], aunque el tratamiento en su mayor parte es responsabilidad del sector de asistencia sanitaria. Las máximas consecuencias de costes de la enfermedad mental materna perinatal se derivan de los riesgos del daño emocional, conductual y cognitivo, a largo plazo para el niño[20]. El tratamiento eficaz de la depresión tiene mayor efecto sobre los costes relacionados con el empleo que sobre los costes de asistencia sanitaria[85]. Con mucho, las consecuencias de costes a largo plazo más importantes del trastorno en la conducta en la infancia están vinculadas con la delincuencia[86]. Ninguna sorprende, pero cada una genera el potencial desincentivo de "presupuestos de silo" para escoger el curso de acción general más eficiente.

Algunos efectos económicos de las enfermedades mentales y su tratamiento pueden pasarse por alto. Las enfermedades mentales pueden interferir en la capacidad de un individuo para completar su formación educativa, participar en la vida familiar o ser completamente productivo en el lugar de trabajo. Puede repercutir, como se acaba de señalar, sobre la salud y bienestar de familiares y cuidadores no remunerados. Aunque menos "visibles" en cierto sentido, estos efectos no obstante pueden ser fundamentales para dar forma a la vida y generar bienestar. La dificultad radica en asegurar que las evaluaciones económicas midan estos impactos más amplios (es decir, adopten una perspectiva social) y (especialmente) que los usuarios de los hallazgos de la evaluación tengan en cuenta estos impactos en la toma de decisiones. Por ejemplo, ignorar la frecuentemente considerable carga económica y cargas de otro tipo que afrontan los cuidadores podría minar los modelos de atención comunitaria, mientras que ignorar las pérdidas de productividad en investigación y la política podría endurecer la actitud del empleador hacia las enfermedades mentales.

La cronicidad de muchas enfermedades mentales significa que sus consecuencias económicas podrían ser a largo plazo, y, de manera equivalente, las recompensas completas del mejor tratamiento podrían no verse en años. Esto endurece, no solo demostrar el argumento económico para la prevención, sino también persuadir a las autoridades para que trabajen con escalas de tiempo más cortas (en función, quizás, de los ciclos de elección) para invertir ahora aun cuando las ganancias podrían ser eventualmente sustanciales[87,88]. En conjunto, los retos de este periodo y "los presupuestos de silo" crean la complicación perniciosa de la "contabilidad en diagonal": el doble desincentivo debido a que el gasto en una intervención de un sector genera ahorros (u otros beneficios) principalmente en otros sectores y principalmente en años futuros.

La serie final de retos que surgen del conjunto creciente de datos económicos se relaciona con los aspectos interconectados de diversidad, desventaja y discriminación. Los resultados publicados de la investigación están dominados por lo que pasa en promedio: por ejemplo, mejora la media en el criterio principal de valoración, la diferencia de coste media, el cociente de coste-efectividad global. Los estudios publicados, desde luego, también informarán de variaciones en torno a esos promedios, pero raras veces habrá mucha discusión sobre lo que ocurre en los márgenes de la muestra del estudio, e incluso más raras veces se replicarán o reportarán análisis para subpoblaciones.

Lo que podría ser eficaz o coste-efectivo en promedio podría ser ineficaz (tal vez incluso dañino) o inaccesible para determinados grupos culturales o sociales. Los individuos en desventaja económica por lo general no tienen el mismo acceso a los servicios que los individuos más ricos, sobre todo si se requiere pago. Esto es particularmente importante dado que las enfermedades mentales están fuertemente vinculadas con la marginación social y económica[89,90]. Sin embargo, las desigualdades –entre grupos socioeconómicos, religiosos, culturales, étnicos y otros, entre géneros y vinculados a la edad– simplemente no obtienen la atención que merecen en los estudios publicados sobre economía, ya que tienden a ignorarse en grandes sectores de la literatura clínica.

Respuestas

¿Cuáles, entonces, deberían ser las respuestas? Una recomendación obvia para la comunidad de investigación es aumentar los datos de evidencia. Realmente, es pertinente preguntar: ¿en qué circunstancias tendría sentido llevar a cabo un estudio clínico u otro estudio de efectividad del tratamiento y excluir un componente de evaluación económica? Un poco más adelante del camino, una autoridad que tome decisiones seguramente va a querer asegurarse de que una intervención efectiva es asequible y hace buen uso de los recursos disponibles. Dado el pequeñísimo coste de añadir un elemento de economía en (digamos) un estudio clínico, debería ser la opción por defecto incluir un análisis de coste-efectividad o similar, y no la excepción.

La enfermedad mental es una experiencia individual en alto grado y ciertamente una responsabilidad del sector sanitario, pero necesita atención de toda la sociedad y acción intergubernamental. Los múltiples impactos de la enfermedad mental -que podrían percibirse en muchos aspectos de la vida de un individuo- conducen

a numerosos retos. Diferentes especialidades médicas necesitan coordinar mejor sus tratamientos, dado que muchas personas con enfermedades mentales tienen otros trastornos crónicos[91]. Diferentes áreas del gobierno deberían, no solo ser conscientes de las enfermedades mentales, sino mostrarse activos en su prevención y responder en forma apropiada cuando surja. Esto se aplica a la política en los campos de la educación, trabajo, atención social, vivienda, justicia penal, alivio de la pobreza, beneficios de seguridad social (bienestar), desarrollo de la comunidad, inmigración y otros temas más.

Asímismo, en diferentes dominios de la política, se necesitan esfuerzos para garantizar que los individuos no "caigan entre las grietas"[92]. Esto es aplicable especialmente en los grupos de población que ya están social o económicamente marginados. La política de salud mental debe incluir estrategias para atacar desigualdades inaceptables en la salud-enfermedad, oportunidades de educación y trabajo, acceso a tratamiento y calidad de vida[89]. En un contexto más amplio, esto seguramente representa un argumento para la cobertura sanitaria universal y (dentro de ella) la paridad entre salud física y mental. Además, la heterogeneidad de circunstancias, experiencia, resultados y costes es un argumento para modelos de políticas y programas de tratamiento que reconozcan y respondan en forma apropiada a las fortalezas, necesidades y aspiraciones individuales[93]. Entre otras cosas, esto respalda las estrategias orientadas a la recuperación, sobre todo porque los datos económicos las respaldan[50], y otras formas de toma de decisión descentralizada como los presupuestos de personal[94].

La coordinación de acción en las diferentes entidades (individuos, familias, comunidades y organizaciones), así como en diferentes sectores (tanto públicos como privados), nunca es fácil y puede requerir alguna forma de compensación entre agencias: los "ganadores" (aquellos que disfrutan de los ahorros a corto o largo plazo u otros beneficios) compensan a los "perdedores" (aquellos cuyos presupuestos se utilizan para pagar el tratamiento efectivo o los cuidados). De manera más desafiante, "ganadores" y "perdedores" necesitan encontrar formas de superar el reto de la "contabilidad en diagonal": alentar la inversión no solo mediante presupuestos sino a largo plazo. Este es exactamente el tipo de situación en que el gobierno debe intervenir, desempeñando un fuerte papel de liderazgo al integrar diferentes áreas de la política pública y resaltar (de hecho, posiblemente financiando) aquellas inversiones cuyas recompensas están principalmente y de alguna forma en el futuro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Knapp M. Economic evaluation and mental health: sparse past… fertile future? J Ment Health Policy Econ 1999;2:163-7.
2. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K et al. Methods for the economic evaluation of health care programmes, 4th ed. Oxford: Oxford Medical Publications, 2015.
3. Cookson R, Mirelman AJ, Griffin S et al. Using cost-effectiveness analysis to address health equity concerns. Value Health 2017;20:206-12.
4. Knapp M, Iemmi V. Mental health. In: Scheffler RM (ed). World scientific handbook of global health economics and public policy, Vol. 2. Singapore: World Scientific, 2016:1-41.
5. Bloom DE, Cafiero ET, Jané-Llopis E et al. The global economic burden of noncommunicable diseases. Geneva: World Economic Forum, 2011.
6. Knapp M, Iemmi V. Noncommunicable disease: the case of mental health, macroeconomic effect of. In: Culyer AJ (ed). Encyclopedia of health economics, 2014:366-9.
7. Knapp M, Iemmi V. The role of economics in mental health policy. In: Davidson L (ed). The Routledge handbook of international development, mental health and wellbeing. Abingdon-on-Thames: Routledge, 2019.
8. Martin-Carrasco M, Evans-Lacko S, Dom G et al. EPA guidance on mental health and economic crises in Europe. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2016;266:89-124.
9. National Institute for Health and Care Excellence. Guide to the methods of technology appraisal 2013. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2013.
10. Neumann PJ, Cohen JT, Weinstein MC. Updating cost-effectiveness – the curious resilience of the $50,000-per-QALY threshold. N Engl J Med 2014;371:796-7.
11. World Health Organization. Making the investment case for mental health: a WHO/UNDP methodological guidance note. Geneva: World Health Organization, 2019.
12. World Health Organization. Mental health atlas 2017. Geneva: World Health Organization, 2018.
13. Vigo DV, Kestel D, Pendakur K et al. Disease burden and government spending on mental, neurological, and substance use disorders, and self-harm: cross-sectional, ecological study of health system response in the Americas. Lancet Public Health 2019;4:e89-96.
14. Wimo A, Winblad B, Jonsson L. The worldwide societal costs of dementia: estimates for 2009. Alzheimers Dement 2010;6:98-103.
15. World Health Organization. Dementia: a public health priority. Geneva: World Health Organization, 2012.
16. Alzheimer's Disease International. Policy brief for heads of government: the global impact of dementia 2013-2050. London: Alzheimer's Disease International, 2013.
17. Camacho EM, Shields GE. Cost-effectiveness of interventions for perinatal anxiety and/or depression: a systematic review. BMJ Open 2018;8: e022022.
18. Wilkinson A, Anderson S, Wheeler SB. Screening for and treating postpartum depression and psychosis: a cost-effectiveness analysis. Matern Child Health J 2017;21:903-14.
19. Morrell CJ, Warner R, Slade P et al. Psychological interventions for postnatal depression: cluster randomised trial and economic evaluation. The PoNDER trial. Health Technol Assess 2009;13:iii-iv, xi-xiii, 1-153.
20. Bauer A, Pawlby S, Plant DT et al. Perinatal depression and child development: exploring the economic consequences from a South London cohort. Psychol Med 2015;45:51-61.
21. Bauer A, Parsonage M, Knapp M et al. The costs of perinatal mental health problems. London: Centre for Mental Health and London School of Economics, 2014.
22. Bauer A, Knapp M, Adelaja B. Best practice for perinatal mental health care: the economic case. London: London School of Economics and Political Science, 2016.
23. Morrell CJ, Sutcliffe P, Booth A et al. A systematic review, evidence synthesis and meta-analysis of quantitative and qualitative studies evaluating the clinical effectiveness, the cost-effectiveness, safety and acceptability of interventions to prevent postnatal depression. Health Technol Assess 2016;20:1-414.
24. Henderson C, Dixon S, Bauer A et al. Cost-effectiveness of PoNDER health visitor training for mothers at lower risk of depression: findings on prevention of postnatal depression from a cluster-randomised controlled trial. Psychol Med 2019;49:1324-34.
25. Paulden M, Palmer S, Hewitt C et al. Screening for postnatal depression in primary care: cost effectiveness analysis. BMJ 2009;339:b5203.
26. Clarke K, King M, Prost A. Psychosocial interventions for perinatal common mental disorders delivered by providers who are not mental health specialists in low- and middle-income countries: a systematic review and metaanalysis. PLoS Med 2013;10:e1001541.
27. Hamilton MP, Hetrick SE, Mihalopoulos C et al. Identifying attributes of care that may improve cost-effectiveness in the youth mental health service system. Med J Aust 2017;207:S27-37.
28. Beecham J. Annual research review: Child and adolescent mental health interventions: a review of progress in economic studies across different disorders. J Child Psychol Psychiatry 2014;55:714-32.
29. Patton GC, Sawyer SM, Santelli JS et al. Our future: a Lancet commission on adolescent health and wellbeing. Lancet 2016;387:2423-78.
30. Knapp M, Ardino V, Brimblecombe N et al. Youth mental health: new economic evidence. London: London School of Economics and Political Science, 2016.
31. Byford S, Barrett B, Roberts C et al. Cost-effectiveness of selective serotonin reuptake inhibitors and routine specialist care with and without cognitive behavioural therapy in adolescents with major depression. Br J Psychiatry 2007;191:521-7.
32. Domino ME, Foster EM, Vitiello B et al. Relative cost-effectiveness of treatments for adolescent depression: 36-week results from the TADS randomized trial. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2009;48:711-20.

33. Brettschneider C, Djadran H, Harter M et al. Cost-utility analyses of cognitive-behavioural therapy of depression: a systematic review. Psychother Psychosom 2015;84:6-21.
34. Dickerson JF, Lynch FL, Leo MC et al. Cost-effectiveness of cognitive behavioral therapy for depressed youth declining antidepressants. Pediatrics 2018;141:e20171969.
35. Domino ME, Burns BJ, Silva SG et al. Cost-effectiveness of treatments for adolescent depression: results from TADS. Am J Psychiatry 2008;165:588-96.
36. Evans-Lacko S, Takizawa R, Brimblecombe N et al. Childhood bullying victimization is associated with use of mental health services over five decades: a longitudinal nationally representative cohort study. Psychol Med 2017;47:127-35.
37. Brimblecombe N, Evans-Lacko S, Knapp M et al. Long term economic impact associated with childhood bullying victimisation. Soc Sci Med 2018;208:134-41.
38. Lamsal R, Zwicker JD. Economic evaluation of interventions for children with neurodevelopmental disorders: opportunities and challenges. Appl Health Econ Health Policy 2017;15:763-72.
39. Skokauskas N, Lavelle TA, Munir K et al. The cost of child and adolescent mental health services. Lancet Psychiatry 2018;5:299-300.
40. Hilferty F, Cassells R, Muir K et al. Is headspace making a difference to young people's lives? Final report of the independent evaluation of the headspace program. Sydney: Social Policy Research Centre, UNSW Australia, 2015.
41. Singh SP, Tuomainen H, de Girolamo G et al. Protocol for a cohort study of adolescent mental health service users with a nested cluster randomised controlled trial to assess the clinical and cost-effectiveness of managed transition in improving transitions from child to adult mental health services (the MILESTONE study). BMJ Open 2017;7:e016055.
42. Richards DA, Ekers D, McMillan D et al. Cost and outcome of behavioural activation versus cognitive behavioural therapy for depression (COBRA): a randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet 2016;388:871-80.
43. Ho FY, Yeung WF, Ng TH et al. The efficacy and cost-effectiveness of stepped care prevention and treatment for depressive and/or anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep 2016;6:29281.
44. Grochtdreis T, Brettschneider C, Wegener A et al. Cost-effectiveness of collaborative care for the treatment of depressive disorders in primary care: a systematic review. PLoS One 2015;10:e0123078.
45. Chisholm D, Sweeny K, Sheehan P et al. Scaling-up treatment of depression and anxiety: a global return on investment analysis. Lancet Psychiatry 2016;3:415-24.
46. Layard R, Clark DM. Why more psychological therapy would cost nothing. Front Psychol 2015;6:1713.
47. Randall JR, Vokey S, Loewen H et al. A systematic review of the effect of early interventions for psychosis on the usage of inpatient services. Schizophr Bull 2015;41:1379-86.
48. Bird V, Premkumar P, Kendall T et al. Early intervention services, cognitive-behavioural therapy and family intervention in early psychosis: systematic review. Br J Psychiatry 2010;197:350-6.
49. Correll CU, Galling B, Pawar A et al. Comparison of early intervention services vs treatment as usual for early-phase psychosis: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. JAMA Psychiatry 2018;75:555-65.
50. Knapp M, Andrew A, McDaid D et al. Making the business case for effective interventions for people with schizophrenia and psychosis. London: London School of Economics and Political Science, 2014.
51. Park AL, McCrone P, Knapp M. Early intervention for first-episode psychosis: broadening the scope of economic estimates. Early Interv Psychiatry 2016;10:144-51.
52. Aceituno D, Vera N, Prina AM et al. Cost-effectiveness of early intervention in psychosis: systematic review. Br J Psychiatry 2019;215:388-94.
53. Behan C, Masterson S, Clarke M. Systematic review of the evidence for service models delivering early intervention in psychosis outside the standalone centre. Early Interv Psychiatry 2017;11:3-13.
54. Health Quality Ontario. Cognitive behavioural therapy for psychosis: a health technology assessment. Ont Health Technol Assess Ser 2018;18:1-141.
55. Henderson C, Knapp M, Yeeles K et al. Cost-effectiveness of financial incentives to promote adherence to depot antipsychotic medication: economic evaluation of a cluster-randomised controlled trial. PLoS One 2015;10:e0138816.
56. Knapp M, Patel A, Curran C et al. Supported employment: cost-effectiveness across six European sites. World Psychiatry 2013;12:60-8.
57. Bond GR, Drake RE, Becker DR. Generalizability of the individual placement and support (IPS) model of supported employment outside the US. World Psychiatry 2012;11:32-9.
58. Knapp M, McDaid D, Park AL. Recovery and economics. Die Psychiatrie 2015;12:162-6.
59. Nemeth B, Fasseeh A, Molnar A et al. A systematic review of health economic models and utility estimation methods in schizophrenia. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2018;18:267-75.
60. Wimo A, Ballard C, Brayne C et al. Health economic evaluation of treatments for Alzheimer's disease: impact of new diagnostic criteria. J Intern Med 2014;275:304-16.
61. Peters JL, Anderson R, Hoyle M et al. Evolution of a cost-utility model of donepezil for Alzheimer's disease. Int J Technol Assess Health Care 2013;29:147-54.
62. Knapp M, King D, Romeo R et al. Cost-effectiveness of donepezil and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease (the DOMINO-AD trial). Int J Geriatr Psychiatry 2017;32:1205-16.
63. Howard R, McShane R, Lindesay J et al. Nursing home placement in the Donepezil and Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease (DOMINO-AD) trial: secondary and post-hoc analyses. Lancet Neurol 2015;14:1171-81.
64. Banerjee S, Hellier J, Dewey M et al. Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTA-SADD): a randomised, multicentre, double-blind, placebo- controlled trial. Lancet 2011;378:403-11.
65. Romeo R, Knapp M, Hellier J et al. Cost-effectiveness analyses for mirtazapine and sertraline in dementia: randomised controlled trial. Br J Psychiatry 2013;202:121-8.
66. Rosenheck RA, Leslie DL, Sindelar JL et al. Cost-benefit analysis of second-generation antipsychotics and placebo in a randomized trial of the treatment of psychosis and aggression in Alzheimer disease. Arch Gen Psychiatry 2007;64:1259-68.
67. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2018.
68. Knapp M, Thorgrimsen L, Patel A et al. Cognitive stimulation therapy for people with dementia: cost-effectiveness analysis. Br J Psychiatry 2006;188:574-80.
69. D'Amico F, Rehill A, Knapp M et al. Maintenance cognitive stimulation therapy: an economic evaluation within a randomized controlled trial. J Am Med Dir Assoc 2015;16:63-70.
70. Brown H, D'Amico F, Knapp M et al. A cost effectiveness analysis of maintenance cognitive stimulation therapy (MCST) for people with dementia: examining the influence of cognitive ability and living arrangements. Aging Ment Health 2019;23:602-7.
71. Department of Health and Social Care. Prime Minister's challenge on dementia 2020. London: Department of Health and Social Care, 2015.
72. Knapp M, King D, Romeo R et al. Cost effectiveness of a manual based coping strategy programme in promoting the mental health of family carers of people with dementia (the START (STrAtegies for RelaTives) study): a pragmatic randomised controlled trial. BMJ 2013;347:f6342.
73. Livingston G, Manela M, O'Keeffe A et al. Clinical effectiveness of the START (STrAtegies for RelaTives) psychological intervention for family carers and the effects on the cost of care for people with dementia: 6-year follow-up of a randomised controlled trial. Br J Psychiatry (in press).
74. Nichols LO, Chang C, Lummus A et al. The cost-effectiveness of a behavior intervention with caregivers of patients with Alzheimer's disease. J Am Geriatr Soc 2008;56:413-20.
75. Lykens K, Moayad N, Biswas S et al. Impact of a community based implementation of REACH II program for caregivers of Alzheimer's patients. PLoS One 2014;9:e89290.
76. Michalowsky B, Xie F, Eichler T et al. Cost-effectiveness of a collaborative dementia care management – Results of a cluster-randomized controlled trial. Alzheimers Dement 2019;15:1296-308.
77. Livingston G, Barber J, Marston L et al. Clinical and cost-effectiveness of the Managing Agitation and Raising Quality of Life (MARQUE) intervention for agitation in people with dementia in care homes: a single-blind, cluster-randomised controlled trial. Lancet Psychiatry 2019;6:293-304.
78. Romeo R, Zala D, Knapp M et al. Improving the quality of life of care home residents with dementia: cost-effectiveness of an optimized intervention for residents with clinically significant agitation in dementia. Alzheimers Dement 2019;15:282-91.
79. Ballard C, Corbett A, Orrell M et al. Impact of person-centred care training and person-centred activities on quality of life, agitation, and antipsychotic use in people with dementia living in nursing homes: a cluster-randomised controlled trial. PLoS Med 2018;15:e1002500.
80. Patel V, Chisholm D, Parikh R et al. Addressing the burden of mental, neurological, and substance use disorders: key messages from Disease Control Priorities, 3rd ed. Lancet 2016;387:1672-85.
81. Arango C, Diaz-Caneja CM, McGorry PD et al. Preventive strategies for mental health. Lancet Psychiatry 2018;5:591-604.

82. Thornicroft G, Mehta N, Clement S et al. Evidence for effective interventions to reduce mental-health-related stigma and discrimination. Lancet 2016;387:1123-32.
83. Simon G, Katon W, Lin E et al. Diabetes complications and depression as predictors of health service costs. Gen Hosp Psychiatry 2005;27:344-51.
84. Snell T, Knapp M, Healey A et al. Economic impact of childhood psychiatric disorder on public sector services in Britain: estimates from national survey data. J Child Psychol Psychiatry 2013;54:977-85.
85. Woo JM, Kim W, Hwang TY et al. Impact of depression on work productivity and its improvement after outpatient treatment with antidepressants. Value Health 2011;14:475-82.
86. Scott S, Knapp M, Henderson J et al. Financial cost of social exclusion: follow up study of antisocial children into adulthood. BMJ 2001;323:191.
87. Knapp M, McDaid D, Parsonage M. Mental health promotion and mental illness prevention: the economic case. London: London School of Economics and Political Science, 2011.
88. McDaid D, Park AL, Knapp M. Commissioning cost-effective services for promotion of mental health and wellbeing and prevention of mental illhealth. London: London School of Economics and Political Science, 2017.
89. Funk M, Drew N, Knapp M. Mental health, poverty and development. J Public Ment Health 2012;11:166-85.
90. Lund C, De Silva M, Plagerson S et al. Poverty and mental disorders: breaking the cycle in low-income and middle-income countries. Lancet 2011;378: 1502-14.
91. Naylor C, Parsonage M, McDaid D et al. Long-term conditions and mental health: the cost of co-morbidities. London: The King's Fund, 2012.
92. Patel V, Saxena S, Lund C et al. The Lancet commission on global mental health and sustainable development. Lancet 2018;392:1553-98.
93. Kilbourne AM, Beck K, Spaeth-Rublee B et al. Measuring and improving the quality of mental health care: a global perspective. World Psychiatry 2018;17:30-8.
94. Webber M, Treacy S, Carr S et al. The effectiveness of personal budgets for people with mental health problems: a systematic review. J Ment Health 2014;23:146-55.

DOI:10.1002/wps.20692

ARTÍCULO ESPECIAL

Dopamina y glutamato en la esquizofrenia: biología, síntomas y tratamiento

Robert A. McCutcheon[1-3], John H. Krystal[4-6], Oliver D. Howes[1-3]

[1]Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK; [2]MRC London Institute of Medical Sciences, Imperial College London, Hammersmith Hospital, London, UK; [3]South London and Maudsley Foundation NHS Trust, Maudsley Hospital, London, UK; [4]Department of Radiology and Biomedical Imaging, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA; [5]Department of Psychiatry, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA; [6]VA National Center for PTSD, VA Connecticut Healthcare System, West Haven, CT, USA

Los sistemas de glutamato y dopamina juegan distintos papeles en la señalización neuronal, pero ambos han sido propuestos a contribuir en grado significativo a los mecanismos fisiopatológicos de la esquizofrenia. En este trabajo evaluamos la investigación que implica ambos sistemas en la etiología de este trastorno. Analizamos la evidencia de los estudios post mortem, preclínicos, farmacológicos y de neuroimagen in vivo. Los estudios farmacológicos y preclínicos implican ambos sistemas, y las imágenes in vivo del sistema dopaminérgico han identificado, de forma consistente, incremento de la síntesis de dopamina estriatal y de la capacidad de su liberación en la esquizofrenia. Imágenes del sistema de glutamato y otros aspectos de la investigación del sistema dopaminérgico aportan hallazgos menos consistentes, pudiendo deberse a limitaciones metodológicas y a la heterogeneidad del trastorno. Datos convergentes indican que factores de riesgo genéticos y ambientales para la esquizofrenia subyacen en la alteración de la función glutamatérgica y dopaminérgica. Sin embargo, aunque influencias genéticas puedan originar de forma directa la disfunción glutamatérgica, hay pocas variantes de riesgo genético que impliquen directamente al sistema dopaminérgico, lo que indica que la señalización anómala de la dopamina probablemente se debe en mayor grado a otros factores. Comentamos los circuitos neuronales a través de los cuales interactúan los dos sistemas, y cómo su alteración puede causar síntomas psicóticos. También analizamos los mecanismos mediante los cuales actúan los tratamientos existentes, y cómo investigación reciente ha resaltado las oportunidades para el desarrollo de nuevos tratamientos farmacológicos. Por último, consideramos interrogantes relevantes en este campo, incluyendo lo que todavía se desconoce en relación con la naturaleza de la función del glutamato y la dopamina en la esquizofrenia, y lo que se necesita para avanzar en el desarrollo de nuevos tratamientos..

Palabras clave: *Psicosis, esquizofrenia, dopamina, glutamato, antipsicóticos, cuerpo estriado, receptores de NMDA, receptores D2, receptores D1, corteza prefrontal dorsolateral, interneuronas GABA, anfetamina, ketamina, síntomas cognitivos*

(McCutcheon RA, Krystal JH, Howes OD. Dopamine and glutamate in schizophrenia: biology, symptoms and treatment. World Psychiatry 2020;19:15–33)

La esquizofrenia es un trastorno mental grave caracterizado por síntomas positivos como delirios y alucinaciones, síntomas negativos como desmotivación y aislamiento social, y síntomas cognitivos como déficit de la memoria de trabajo y de la flexibilidad cognitiva[1]. El trastorno representa un costo importante para la asistencia sanitaria y conlleva una reducción de la esperanza de vida de casi 15 años de media[2].

Los antipsicóticos fueron descubiertos de manera fortuita hace unos 50 años, pero transcurrió casi otro decenio para que se demostrara el antagonismo de la dopamina como elemento central de su efectividad clínica[3]. Posteriormente se ha acumulado evidencia adicional que implica al sistema dopaminérgico en la fisiopatología de la esquizofrenia, y todos los tratamientos de primera opción autorizados para la esquizofrenia siguen operando principalmente a través del antagonismo del receptor de dopamina D2[4].

Sin embargo, pese al papel central que desempeña la dopamina en nuestra comprensión de la esquizofrenia, también cada vez ha resultado más claro que la disfunción de este sistema puede no ser suficiente para explicar diversos fenómenos. En concreto, el bloqueo de dopamina no es un tratamiento eficaz para los síntomas negativos y cognitivos y, en una proporción importante de pacientes, tampoco mejora los síntomas positivos. Por consiguiente, se ha dirigido la atención hacia otros objetivos neuroquímicos. El glutamato es el principal neurotransmisor excitador del sistema nervioso central. El hallazgo de que los antagonistas de un receptor específico del glutamato, el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), inducen síntomas psicóticos ha dado lugar a una gran cantidad de investigaciones relacionando el sistema glutamatérgico en los mecanismos fisiopatológicos de la esquizofrenia.

En este artículo revisamos la evidencia disponible sobre el funcionamiento dopaminérgico y glutamatérgico en la esquizofrenia. Evaluamos hallazgos indirectos de estudios preclínicos, genéricos y farmacológicos, datos de investigación post mortem y resultados de estudios de neuroimagen que caracterizan el funcionamiento en pacientes vivos. Comentamos cómo la alteración de estos sistemas puede dar lugar a los síntomas del trastorno, así como las posibilidades terapéuticas asociadas a su modulación farmacológica. A continuación exploramos los posibles mecanismos de esta desregulación, y la interacción entre los dos sistemas, antes de concluir con interrogantes relevantes en este campo.

DOPAMINA

En un principio se consideró que la dopamina era un compuesto intermediario biológicamente inactivo de la vía sintética entre tirosina y noradrenalina. Sin embargo, la investigación de A. Carlsson y cols. demostró que el agotamiento de dopamina inhibía el movimiento, y que este efecto era reversible tras la administración del precursor de dopamina L-DOPA. Esto estableció que la molécula tenía gran importancia biológica en sí misma[5], y posteriormente se identificaron proyecciones dopaminérgicas definidas.

Una de las hipótesis más antiguas en torno a la fisiopatología de la esquizofrenia es que la disfunción dopaminérgica podría desempeñar un rol en el desarrollo de síntomas psicóticos. A continuación, analizamos la evidencia sobre la disfunción de la dopamina en la esquizofrenia, antes de considerar cómo puede dar lugar a síntomas psicóticos, y los mecanismos a través de los cuales los tratamientos moduladores de dopamina ejercen sus efectos.

Evidencia indirecta de disfunción de la dopamina en la esquizofrenia

Modelos animales

Los modelos de esquizofrenia en ratones son útiles para investigar los mecanismos moleculares que pueden tener relevancia fisiopatológica, y para evaluar nuevas intervenciones terapéuticas.

Un modelo bien caracterizado de hiperactividad dopaminérgica implica administrar dosis repetidas de anfetamina. Se ha demostrado que esto induce fenómenos también observados en individuos con esquizofrenia, como reducción de la inhibición prepulso, conductas estereotipadas y deterioro de la flexibilidad cognitiva y de la atención[6]. Dado que la anfetamina da lugar a liberación de dopamina y que estos efectos mencionados pueden mejorar con la administración de antagonistas de la dopamina, esto proporciona evidencia indirecta de un rol de la dopamina en el comportamiento considerado un indicador de los síntomas psicóticos.

Otro ejemplo son los ratones genéticamente modificados para sobreexpresar los receptores de dopamina D2 en el cuerpo estriado, que también manifiestan una amplia gama de conductas similares a las de la esquizofrenia[7]. De forma similar, la inserción transgénica de tirosina hidroxilasa y de trifosfato de guanosina (GTP) ciclohidrolasa 1 en la sustancia negra en adolescentes pequeños aumenta la capacidad de síntesis de la dopamina y se ha relacionado con un fenotipo conductual similar al de la esquizofrenia[8].

Otros ejemplos no se enfocan directamente el sistema dopaminérgico, aunque se asocian a alteraciones dopaminérgicas. El modelo de acetato de metilazoximetanol (MAM) implica inducir alteraciones del neurodesarrollo del hipocampo a través de la administración de MAM a ratas preñadas, que se acompaña de un aumento de las tasas de descarga neuronal de dopamina mesoestriatal[9]. También se ha relacionado un modelo de factores de riesgo ambientales, en el que se aislaron socialmente las ratas después del destete, con un aumento de la función de la dopamina presináptica estriatal[10].

En resumen, se han utilizado múltiples métodos para inducir un aumento de la señalización de dopamina estriatal en modelos animales, que, invariablemente, reproducen conductas análogas a las observadas en sujetos con esquizofrenia.

Estudios en líquido cefalorraquídeo y post mortem

Los estudios que analizan los niveles de dopamina y sus metabolitos –ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC) y ácido homovanílico (HVA)– en esquizofrenia, tanto a nivel periférico como en líquido cefalorraquídeo (LCR), han ofrecido resultados inconsistentes[11-13]. Esto puede deberse al hecho de que estos niveles son un indicador que depende del estado y de los efectos del tratamiento antipsicótico. En algunos estudios se ha observado que los niveles de dopamina, HVA y DOPAC en LCR solo aumentan en quienes reciben tratamiento antipsicótico[13,14], y disminuyen si se retiran los antipsicóticos[15,16].

Algunos estudios de HVA[17-19], pero no todos[20], han mostrado concentraciones más altas en LCR y plasma de pacientes con recaídas agudas en comparación con pacientes estables. También se ha planteado que las concentraciones plasmáticas iniciales de HVA pueden predecir la respuesta posterior a los antipsicóticos, lo que muestra algunos paralelismos con los hallazgos en los estudios por imagen considerados más adelante[21].

En los últimos años, no obstante, ha disminuido la popularidad del enfoque a estudiar el sistema dopaminérgico. Una debilidad importante es que la medición se realiza en un punto distal a las neuronas dopaminérgicas de interés. Puesto que puede existir una función hipo- e hiperdopaminérgica en un individuo de forma simultánea, se necesita una técnica que permita una especificidad anatómica para comprender la índole y localización de los cambios.

Las primeras investigaciones post mortem indicaron que los niveles de receptor D2 en el cuerpo estriado podían estar aumentados en individuos con psicosis[22], y un metaanálisis de siete estudios post mortem indicó que los niveles de receptor estaban aumentados en una proporción elevada[23]. Sin embargo, no existen estudios de individuos que nunca hayan recibido antipsicóticos, y la mayoría se han realizado en individuos tratados crónicamente con antipsicóticos, que se ha visto que dan lugar a la regulación por incremento de receptores D2[24,25].

En estudios post mortem también se ha analizado la sustancia negra. En esos estudios, los datos relacionados con la función de la dopamina son inconsistentes, de manera que algunos implican un aumento de los niveles de tirosina hidroxilasa en pacientes[26], pero otros no mostraron diferencias[27,28]. En otros estudios se han observado características morfológicas nucleares anómalas en neuronas de la sustancia nigra[29], reducción del transportador de dopamina (DAT) y de la expresión del gen transportador de monoamina vesicular (VMAT), así como un aumento de la expresión de monoamina oxidasa A[28].

Los esfuerzos de colaboraciones recientes para aumentar los tamaños de las muestras post mortem a cantidades más significativas, y aplicar métodos de análisis más refinados, tal vez mejoren nuestra comprensión en un futuro cercano[30]. Sin embargo, aun con estos avances, las desventajas de los estudios post mortem son la calidad heterogénea del tejido, el hecho de que la mayoría de las muestras provienen de pacientes de edad avanzada con un largo historial de uso antipsicótico, la limitada información respecto al fenotipo clínico, y que la muerte en sí conduce a una amplia gama de cambios neurobiológicos que pueden obstaculizar la identificación de diferencias importantes.

Los estudios en participantes vivos tienen más posibilidades de incluir individuos más jóvenes, personas que no hayan tomado fármacos, así como la capacidad para analizar cambios intraindividuales en los síntomas y cómo estos se relacionan con la manipulación farmacológica.

Psicofarmacología de agonistas y antagonistas dopaminérgicos

El descubrimiento de que la clorpromazina y la reserpina eran eficaces en el tratamiento de la esquizofrenia se produjo antes de que la dopamina fuera identificada como un neurotransmisor. No fue sino hasta la década de los 70 que la potencia clínica de los antipsicóticos se vinculó definitivamente con el bloqueo del receptor de dopamina D2[31,32]. Además, los antagonistas selectivos D2 muestran una eficacia equivalente a fármacos con un amplio espectro de actividad[33], indicando que el antagonismo a D2 es suficiente para la eficacia antipsicótica.

También se observó que fármacos, como la anfetamina, que aumentan la neurotransmisión dopaminérgica, podían inducir síntomas psicóticos en individuos sanos y exacerbar síntomas psicóticos en personas con esquizofrenia[34,35]. De forma similar, se ha visto que el tratamiento de la enfermedad de Parkinson con L-DOPA induce síntomas psicóticos en algunos pacientes[36]. Sin embargo, si

Tabla 1 Resumen de la evidencia indirecta sobre la disfunción de los sistemas dopaminérgico y glutamatérgico en la esquizofrenia

	Dopamina	Glutamato
Modelos animales	La administración de anfetamina, la sobreexpresión estriatal de D2 y el aumento transgénico de la capacidad de síntesis de la dopamina se asocian a conductas similares a las de la esquizofrenia. Modelos de neurodesarrollo y factores de riesgo social se asocian a un aumento de la función de la dopamina estriatal.	La administración de antagonistas de NMDA induce a una amplia gama de conductas esquizofrenoides. Modelos genéticos que alteran la señalización de NMDA (al reducir los niveles de D-serina, inactivar la D-aminooxidasa o disminuir la disbindina) muestran cambios conductuales y neurobiológicos similares a los observados en la esquizofrenia.
Líquido cefalorraquídeo (LCR)	Estudios de DOPAC y HVA a nivel periférico y en LCR han sido inconsistentes.	Los estudios de los niveles de glutamato son inconsistentes, pero los niveles de ácido quinurénico (antagonista de NMDA) al parecer están sistemáticamente elevados.
Estudios *post mortem*	Se han observado mayores densidades de receptor de D2, pero pueden deberse al uso de medicamentos.	Las neuronas glutamatérgicas muestran una reducción de la arborización de dendritas, de la densidad medular y de la expresión de sinaptofisina. La proteína transportadora de glutamato EAAT2 y los niveles de mRNA parecen reducidos en las regiones frontal y temporal. Hay cierta evidencia de que la expresión de glutaminasa está aumentada en los pacientes, y de que existen anomalías de GRIN1.
Estudios farmacológicos	La potencia clínica de antipsicóticos está fuertemente vinculada a su afinidad por el receptor D2. Las anfetaminas pueden inducir síntomas psicóticos positivos en controles sanos y agravar los síntomas en pacientes.	Los antagonistas de NMDA inducen síntomas psicóticos positivos, negativos y cognitivos en controles sanos. Los usuarios crónicos de ketamina muestran síntomas psicóticos subumbral.

NMDA, N-metil-D-aspartato; DOPAC, 3,4-dihidroxifenilacético; HVA, ácido homovanílico; EAAT, transportador de aminoácido excitador.

bien la psicosis inducida por anfetamina se caracteriza por alucinaciones, delirios, paranoia y desorganización conceptual; no suele asociarse a síntomas negativos ni cognitivos como los observados en la esquizofrenia[37]. Esta especificidad relativa para los síntomas psicóticos positivos contrasta con los modelos glutamatérgicos de la esquizofrenia (véase más adelante).

Resumen de hallazgos indirectos

Los hallazgos antes descritos proporcionan evidencia de que la función anómala del sistema dopaminérgico contribuye a los síntomas psicóticos (Tabla 1). Sin embargo, esos métodos no pueden identificar en qué parte del cerebro se localiza esta disfunción y, en su mayoría, no pueden proporcionar un vínculo directo con los síntomas. A continuación describiremos los métodos para las imágenes in vivo del sistema dopaminérgico, que tienen el potencial de superar estos obstáculos.

Imágenes de dopamina in vivo

Se han utilizado tanto imágenes de resonancia magnética (MRI) como de tomografía por emisión de positrones (PET) para caracterizar el sistema dopaminérgico in vivo (Tabla 2). PET proporciona especificidad molecular al sistema dopaminérgico, pero a costa de una menor resolución temporal y espacial en comparación con MRI.

Resonancia magnética

Aunque MRI no tiene capacidad para obtener directamente imágenes del sistema de dopamina, estudios recientes en los que se han obtenido imágenes de neuromelanina muestran algunos resultados prometedores para cuantificar el sistema dopaminérgico in vivo. La neuromelanina es sintetizada a través de la oxidación de la dopamina citosólica dependiente del hierro, y se acumula en neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra. Se ha demostrado que la señal de neuromelanina en MRI se relaciona con la integridad de las neuronas dopaminérgicas, con la capacidad de liberación de dopamina en el cuerpo estriado, y con la gravedad de la psicosis en la esquizofrenia[49].

Se ha utilizado MRI funcional (fMRI) para tratar de interferir el funcionamiento del sistema dopaminérgico. Se ha adoptado la fMRI basada en tareas para cuantificar la respuesta estriatal a la recompensa, y esto se ha vinculado con la función de la dopamina, aunque la relación precisa resulta compleja[50]. Hay disponible evidencia consistente sobre una reducción de la activación estriatal ventral tras la recompensa en la esquizofrenia[51]. Consideraremos cómo esto es compatible con la hipótesis de un sistema dopaminérgico hiperactivo en la sección posterior donde describimos los síntomas psicóticos.

PET: receptores de dopamina

Se han estudiado los receptores de dopamina utilizando una amplia gama de radioligandos. En la mayor parte de los estudios se han utilizado receptores específicos de dopamina de tipo D2 (es decir, D2, D3 y D4), aunque en varios estudios se han analizado los receptores tipo D1 (es decir, D1 y D5).

Cuerpo estriado

Se ha propuesto que la neurotransmisión dopaminérgica excesiva en personas con esquizofrenia es resultado de la regulación al alza de los receptores postsinápticos estriatales de tipo D2. Sin

Tabla 2 Resumen de estudios por imágenes de los sistemas dopaminérgico y glutamatérgico en la esquizofrenia

			Estriatal	Extra-estriatal
DOPAMINA	Receptores de dopamina	D1	Pocos estudios y sin diferencias sistemáticamente observadas.	Los estudios en que se ha utilizado [3H]SCH 23390 han reportado menor unión en pacientes; los que han utilizado [11C] NNC 112 han informado de un aumento en los pacientes.
		D2	No hay diferencias entre pacientes y controles en las cohortes sin medicación. Variabilidad aumentada en pacientes	Cociente de señal/ruido generalmente pobre. No hay diferencias consistentes entre pacientes y controles.
	Función presináptica de la dopamina		Aumento sistemático en pacientes previamente medicados y que nunca han recibido antipsicótico (g=0,7). Las diferencias entre pacientes y controles parecen máximas en el cuerpo estriado dorsal.	En dos estudios se ha encontrado un aumento de la capacidad de síntesis en la sustancia negra (aunque no se han observado en otro). Un estudio de estimulación con anfetamina mostró una reducción de la liberación en pacientes en la corteza prefrontal. Estímulos psicológicos ofrecen resultados menos claros. Los hallazgos de los estudios de estimulación en la sustancia negra son inconsistentes.
	Transporte de dopamina	DAT	No hay diferencias entre pacientes y controles en la media de unión, pero la variabilidad está aumentada en los pacientes.	Menos estudios. Algún indicio de que los niveles talámicos pueden estar elevados en pacientes.
		VMAT		Dos estudios han mostrado un incremento de los niveles en el tronco ventral del encéfalo en pacientes.
GLUTAMATO	Ganglios basales		Niveles elevados de Glx (g=0,4) y glutamato (g=0,6) en pacientes.	
	Tálamo		Niveles de glutamina elevados en pacientes (g=0,6).	
	Lóbulo temporal medial		Niveles de Glx elevados en pacientes (g=0,3).	

DAT, transportador de dopamina; VMAT, transportador de monoamina vesicular; Glx, glutamato + glutamina.

embargo, metaanálisis de estudios en que se ha utilizado PET han mostrado, como mucho, solo un pequeño incremento de la densidad de receptores en la esquizofrenia, y no hay diferencias significativas entre pacientes y controles en los análisis restringidos a pacientes que nunca han recibido medicación[52]. Al combinarse con la evidencia que indica que el tratamiento antipsicótico parece desencadenar una regulación al alza del receptor D2[24,25], parece posible que cualquier diferencia entre pacientes y controles pueda ser secundaria a factores de confusión originados por el tratamiento.

Sin embargo, hay salvedades a esta inferencia. En primer lugar, casi en ninguno de los estudios se ha podido medir la densidad absoluta de receptores, pues una proporción de los receptores estará ocupada por dopamina endógena. Si la esquizofrenia se asocia a un aumento de los niveles de dopamina en la sinapsis, esto podría encubrir un incremento concomitante de las densidades de receptores. De hecho, se llevó a cabo un estudio en que el agotamiento de dopamina antes de la PET mostró significativamente más disponibilidad de receptores de dopamina en los pacientes, aunque este incremento no fue significativo en otro estudio en que se utilizó este método[53,54].

En segundo lugar, casi todos los ligandos son selectivos para los receptores D2 con respecto a D3 y D4. Los estudios en que se ha utilizado marcadores de butirofenona (que tienen afinidad por los receptores D4 además de por los receptores D2 y D3) por lo general han mostrado un aumento de las densidades de receptor en comparación con los estudios en que se han utilizado ligandos que no tienen afinidad por D4[52]. Además de las diferencias potenciales en las proporciones de subtipo D2/3/4, existen receptores D2 en estados de alta y baja afinidad, y algunos datos indican que la esquizofrenia puede estar asociada con un aumento en la proporción de receptores en el estado de alta afinidad[55-58].

Por otra parte, después de la internalización del receptor, algunos marcadores permanecen unidos, mientras que otros se disocian. De manera que, si la internalización del receptor está aumentada en un grupo, se registraría como menor unión al ligando si se utiliza un marcador que se disocia tras la internalización, pero no si se utiliza un marcador que se mantenga unido[59,60].

Por último, recientemente se ha demostrado que la variabilidad de los niveles de receptor D2 en el cuerpo estriado es mayor en pacientes que en controles[61], sugiriendo que pueden existir diferencias en la densidad de receptor D2, pero solo en un subgrupo de pacientes, aunque aún no se ha esclarecido si esto refleja un trastorno primario o es el efecto del tratamiento antipsicótico previo en algunos pacientes.

No se han estudiado con frecuencia los receptores de tipo D1 en el cuerpo estriado, y los estudios que se han realizado no muestran diferencias claras entre pacientes y controles[52,62].

Regiones extraestriatales

La medición de receptores de dopamina en regiones extraestriatales se complica por las densidades más bajas de receptores, lo que significa que el cociente señal-ruido es mucho más bajo que en el cuerpo estriado. Estudios de la disponibilidad de receptores D2/3 en el tálamo, la corteza temporal y la sustancia negra no han mostrado, de forma sistemática, diferencias entre pacientes y controles[63]. Raras veces se han estudiado otras regiones corticales, y no han mostrado cambios consistentes[63].

Se han analizado más a fondo los receptores D1 en las regiones corticales que en el cuerpo estriado. Dos estudios en que se ha utilizado [C^{11}]NNC 112 indicaron un incremento en pacientes[64,65],

mientras que en otro se informó de una disminución[66]. Cuatro estudios en que se ha utilizado [H^3]SCH 23390 comunicaron una disminución[62,66-68], mientras que en dos no se encontraron diferencias significativas[69,70]. La interpretación de estos hallazgos se complica por el hecho de que el agotamiento de dopamina paradójicamente disminuye la unión de [H^3]SCH 23390, mientras que no tiene efecto sobre la unión de [C^{11}]NNC 112. Además, la exposición a antipsicótico disminuye la expresión de receptor D1, y los dos ligandos anteriores también muestran afinidad por el receptor 5-HT_{2A}[71-73].

PET: mecanismos de transporte de dopamina

DAT interviene en la recaptación de dopamina de la hendidura sináptica, y a menudo se interpreta en los estudios PET como medida de la densidad de neuronas dopaminérgicas. Los estudios en que se analiza la densidad de DAT en el cuerpo estriado no han mostrado diferencias consistentes entre pacientes y controles[52]; si bien, al igual que en el caso de los receptores D2, está aumentada la variabilidad en la esquizofrenia, sugiriendo que pueden existir diferencias en un subgrupo[61]. En un estudio más reciente se encontró un incremento significativo de los niveles estriatales de DAT en los pacientes, pero esto se observó en aquellos con enfermedad crónica y exposición de largo plazo a antipsicótico[74].

Se han realizado menos estudios que analicen las regiones extraestriatales, aunque los que se han realizado parecen indicar que los niveles talámicos de DAT pueden estar elevados en pacientes[74,75].

VMAT2 transporta monoaminas intracelulares hacia vesículas sinápticas. En dos estudios PET se ha visto que sus niveles estaban aumentados en el tronco encefálico ventral de individuos con esquizofrenia, pero no se encontraron diferencias en comparación con controles en el cuerpo estriado o en el tálamo[76,77]. Esto contrasta con los estudios post mortem antes señalados[28], pero es consistente con un estudio que muestra un incremento de la densidad de VMAT2 en las plaquetas de individuos con esquizofrenia[78].

PET: función de la dopamina presináptica

Se dispone de múltiples métodos para cuantificar aspectos de la función de la dopamina presináptica.

En varios estudios se ha investigado la capacidad de liberación de dopamina mediante el estudio de la reacción del sistema dopaminérgico a un desafío agudo, sea este farmacológico como la anfetamina, o psicológico como una tarea de recompensa o estrés[79]. Estudios en animales han demostrado que comparar la unión del ligando durante el desafío al inicio, para la unión, permite inferir la cantidad de liberación de dopamina inducida por la tarea[80].

Como alternativa, se puede obtener una medida de los niveles iniciales de dopamina en las sinapsis si se compara una exploración inicial con una exploración obtenida tras la administración de un compuesto depleccionador de dopamina como la alfa-metilparatirosina.

Finalmente, se puede utilizar L-DOPA radiomarcada para cuantificar la capacidad de síntesis de dopamina. La L-DOPA radiomarcada es captada por las neuronas dopaminérgicas, donde es convertida por la L-aminoácido aromático descarboxilasa en dopamina, que luego será secuestrada en vesículas en las terminales nerviosas[81]. La tasa de captación representa un índice de la capacidad de síntesis de dopamina.

Cuerpo estriado

Los estudios han demostrado sistemáticamente un aumento de la función presináptica de la dopamina en la esquizofrenia, con g de Hedges=0,7 (g de Hedges es una medida de la magnitud del efecto, y valores de 0,2 suelen considerarse pequeños, los de 0,5 medianos y los de 0,8 grandes[82]). Los estudios en que se utiliza un paradigma de estimulación muestran magnitudes de efecto más grandes (g=1,0) en comparación con aquellos en que se cuantifica la capacidad de síntesis de dopamina (g=0,5)[83]. El estado hiperdopaminérgico asociado a la esquizofrenia parece máximo en el cuerpo estriado dorsal[83].

La evidencia adicional de relevancia fisiopatológica proviene de estudios que muestran una asociación directa entre la capacidad de síntesis y la gravedad de los síntomas psicóticos positivos[84-86]. La relación con otros dominios de síntomas está menos clara: se ha informado sobre una relación inversa con síntomas depresivos[87], y una menor capacidad de síntesis se ha asociado con un peor desempeño cognitivo[88].

Regiones extraestriatales

Fuera del cuerpo estriado, la capacidad de síntesis de dopamina solo puede medirse de manera fiable en un número escaso de regiones cerebrales, como la sustancia negra y la amígdala, con las técnicas actuales[89]. En dos estudios se ha visto un aumento de la capacidad de síntesis de dopamina en la sustancia negra[90,91], aunque esto no se observó en otro[92]. En un estudio también se encontró un aumento del recambio de dopamina en la amígdala[91].

Aunque los receptores de dopamina cortical son predominantemente de tipo D1, los ligandos del receptor D1 no son desplazables de manera fiable y, por tanto, no son adecuados para los estudios de estimulación o desplazamiento. Existen receptores D2 corticales, pero los estudios son complicados por su escasez[93]. Además, aunque los paradigmas de estimulación han demostrado validez en el cuerpo estriado, los resultados de estudios corticales son más difíciles de interpretar, y no siempre se observa desplazamiento[94].

En un estudio en que se utilizó la provocación con anfetamina, en combinación con ligando FLB-457 de gran afinidad, se encontró una disminución de la liberación de dopamina en la corteza prefrontal en individuos con esquizofrenia[95]. En otros dos estudios recientes de FLB-457 se adoptaron desafíos psicológicos. En uno de estos se utilizó un factor psíquico estresante, que no indujo el desplazamiento de marcador cortical ni en pacientes ni en controles[96]. En el otro se utilizó una prueba cognitiva de función ejecutiva, que mostró menor desplazamiento de marcador en los pacientes; pero la interpretación se complicó por el hecho de que, una vez más, la tarea no indujo sistemáticamente liberación de dopamina[97]. Un estudio en que se utilizó faliprida-F^{18} no mostró diferencias entre pacientes y controles en lo que respecta a la liberación de dopamina cortical inducida por estrés[98].

En dos estudios se ha analizado la liberación de dopamina en la sustancia negra. En uno se utilizó un desafío estresante y se observó más liberación en pacientes[99]; en el otro se adoptó un desafío con anfetamina y se encontró una reducción no significativa[95].

PET: dopamina en el espectro de la psicosis

En varios estudios se ha investigado la función de la dopamina en individuos con alto riesgo clínico de psicosis. Los estudios iniciales mostraron evidencia de un aumento de la función de dopamina presináptica en esos individuos[100-102]. Sin embargo, esto no

se observó en el estudio más extenso hasta la fecha[103]. Esto puede ser resultado, potencialmente, de que el aumento de la función de dopamina estriatal presináptica parece estar limitado a aquellas personas que posteriormente desarrollan psicosis[104], y las tasas de transición han disminuido en los últimos años.

Un estudio de individuos sanos que presentaban alucinaciones auditivas tampoco mostró ninguna diferencia en la capacidad de síntesis de dopamina estriatal en comparación con controles sanos sin alucinaciones[105]. Los estudios realizados en individuos con más riesgo genético para la esquizofrenia, como familiares de pacientes e individuos con síndrome de deleción 22q11.2, tampoco han mostrado diferencias sistemáticas con los controles, en lo que respecta a la función de la dopamina presináptica[106-108].

Estudios en individuos psicóticos con trastornos diferentes a la esquizofrenia, como trastorno bipolar y epilepsia del lóbulo temporal[86,109], han mostrado un aumento de la capacidad de síntesis de dopamina estriatal. Este hallazgo, junto con la evidencia inconsistente en personas con más riesgo clínico o genético, puede indicar que el aumento de la capacidad estriatal para la síntesis de dopamina se asocia más a psicosis en pacientes con diversos diagnósticos psiquiátricos, que a un factor de riesgo subyacente para esquizofrenia.

Los estudios sobre las densidades de receptor de dopamina en individuos con elevado riesgo clínico[99,100,110] y genético[107,110-113] son similares a los de individuos con esquizofrenia, por cuanto no han demostrado diferencias claras con respecto a los controles.

Resumen de hallazgos en PET

Los estudios anteriormente revisados proporcionan evidencia consistente de un estado hiperdopaminérgico presináptico estriatal en la esquizofrenia (Tabla 2), y escasa evidencia consistente de niveles de receptor D2/3 alterados. Aún no se ha determinado si estas anomalías existen en relación con otros receptores dopaminérgicos, o con la función dopaminérgica cortical.

Consecuencias de la disfunción dopaminérgica

Errores de predicción, saliencia y síntomas positivos

Tras determinar su función en el movimiento, hallazgos preclínicos sugieren que la dopamina también desempeña un papel en la señalización de la recompensa[114]. Estudios posteriores demostraron que la señalización se relacionaba más específicamente con la discrepancia entre la recompensa esperada y la recibida: un error de predicción de la recompensa[115]. Más recientemente, se ha demostrado que la descarga neuronal no está exclusivamente vinculada con la predicción de la recompensa, sino que más bien puede producirse en respuesta a una amplia gama de estímulos salientes[116-120]; y que en las regiones más dorsales de la señalización de dopamina estriatal se asocia en particular con estímulos relacionados con amenazas[118,119].

Varias teorías relacionadas han propuesto cómo la alteración de la función normal de la dopamina podría subyacer en síntomas psicóticos positivos como delirios y alucinaciones[121-123]. La descarga neuronal desregulada de dopamina señalará de manera anómala que los estímulos irrelevantes tienen importancia, imbuyendo percepciones y pensamientos con saliencia alterada, dando lugar, a su vez, a asociaciones inapropiadas y atribuciones causales[124]. También hay mecanismos a través de los cuales la señalización descoordinada de dopamina puede contribuir no solo a generar creencias delirantes, sino también a una forma imperturbablemente rígida de pensamiento delirante[123,125].

En investigaciones recientes se ha intentado identificar con más precisión los mecanismos a través de los cuales la disfunción dopaminérgica puede contribuir a los síntomas. La experiencia de un estímulo depende no solo de los impulsos aferentes sensoriales que resultan de dicho estímulo, sino también de las expectativas previas en relación con la probabilidad de una percepción. Las alucinaciones auditivas parecen ser resultado de una influencia más intensa de expectativas previas sobre percepciones sensoriales[126], y esta mayor ponderación de experiencias previas se ha relacionado con mayor nivel de liberación de dopamina inducida por anfetamina en el cuerpo estriado[127].

En lo que respecta a la comprensión de la aparición de delirios, un experimento de PET y MRI combinadas demostró que la liberación de dopamina se relacionaba con la señalización neural de actualizaciones de creencias más que con solo una sorpresa sensorial[128]. Esto parece indicar que la señalización anómala de dopamina puede dar lugar a estímulos irrelevantes que son entendidos como significativos, cuya relevancia clínica es respaldada por el hallazgo de que los participantes que mostraron más actualización de creencias aberrantes presentaron más ideas paranoides subclínicas[128].

Además de la señalización de dopamina mesoestriatal, se han implicado también otras regiones corticales en el procesamiento de saliencia[129,130]. La red de saliencia comprende la corteza cingulada anterior y la ínsula bilateral, y las anomalías de esta red se han propuesto como una característica central en la fisiopatología de la esquizofrenia[131]. La red desempeña un papel clave en coordinar el cambio dinámico entre los estados cerebrales, por ejemplo entre un estado de reposo y estados asociados al desempeño de tareas demandantes desde el punto de vista cognitivo[132]. Tiene relevancia que la señalización de dopamina también desempeña un papel en la reorganización dinámica de los estados cerebrales[133,134]. Investigaciones recientes han demostrado que la señalización de dopamina mesoestriatal y la conectividad de la red de saliencia están estrechamente vinculadas[135], aunque se desconoce si esta relación está alterada en la esquizofrenia.

Recompensa, motivación y síntomas negativos

La recompensa y el castigo son factores fundamentales que determinan la conducta, y los modelos de aprendizaje de reforzamiento formalizan la relación entre recompensa, estados y conducta. Los errores de predicción permiten aprender el valor de estados y acciones, y son una señal clave en muchos modelos de aprendizaje de reforzamiento. Dado el rol central de la dopamina en codificar errores de predicción y también en la representación cortical de estados ambientales, en varios estudios se ha utilizado este modelo para explorar las consecuencias conductuales de la alteración en la señalización de dopamina[136].

Los receptores D1 corticales pueden desempeñar un papel central en conformar la representación neural precisa de estados ambientales, permitiendo una inhibición precisa de la actividad neural[137]. La disminución de la señalización de dopamina cortical significa que los estímulos asociados a la recompensa no pueden codificarse con precisión, lo que obstaculiza efectivamente su capacidad para guiar la conducta[137]. Además, la reducción de la

señalización cortical de dopamina puede significar que representaciones relacionadas con la recompensa tienen una duración breve, y esto trae como consecuencia que, incluso si se representan de forma correcta, las propiedades motivacionales de los estímulos asociados a recompensa tienen un efecto más breve[137].

Las neuronas dopaminérgicas se descargan en respuesta a estímulos que previamente se han relacionado con recompensa, y guían la conducta hacia acciones asociadas con recompensas previas[138]. Un estado hiperdopaminérgico estriatal puede significar que los estímulos asociados a recompensa tienen una influencia motivacional reducida, ya que los niveles de fondo anormalmente altos de señalización de dopamina reducen el cociente señal/ruido de la señalización fásica adaptativa[139]. Este mecanismo también tiene el potencial de reducir las propiedades apetitivas de una determinada recompensa, reduciendo así su efecto en la configuración de la conducta futura, y explicando síntomas negativos como anhedonia y desmotivación[140-142]. Esta reducción del cociente señal/ruido puede explicar la menor activación estriatal a la recompensa observada en la fMRI en individuos con esquizofrenia[51].

Dopamina cortical y síntomas cognitivos

Los síntomas cognitivos de la esquizofrenia incluyen disfunciones en la memoria de trabajo, función ejecutiva y procesamiento de información. Ocurren antes del inicio de la psicosis franca y contribuyen a una proporción importante de la morbilidad relacionada con la enfermedad[143-145].

La corteza prefrontal dorsolateral es clave en muchos procesos cognitivos, y alteraciones tanto funcionales como estructurales de la región se han vinculado a déficits observados en la esquizofrenia[146]. Sin embargo, se desconocen los cambios moleculares subyacentes a los síntomas cognitivos. Dada la importancia de la señalización del receptor D1 para la cognición[147], durante mucho tiempo se ha postulado que la disminución de la señalización cortical de dopamina contribuye a los síntomas cognitivos observados en la esquizofrenia. No obstante, como se ha mencionado anteriormente, la evidencia referente a los receptores D1 en la esquizofrenia no es concluyente, y solo se ha publicado un estudio que demuestra reducción de la liberación cortical de dopamina[95].

Con base en la investigación preclínica que utiliza un modelo de sobreexpresión estriatal de D2, se ha propuesto también que la señalización estriatal excesiva de dopamina puede dar lugar a reducciones de la dopamina cortical y a síntomas cognitivos asociados[7]. Por consiguiente, parece que tanto la señalización reducida como la excesiva de dopamina pueden tener efectos perjudiciales en la cognición, lo que puede contribuir al hecho de que se tenga tan poco éxito en el desarrollo de tratamientos moduladores de dopamina para los síntomas cognitivos de la esquizofrenia[4,145].

GLUTAMATO

Como se ha revisado anteriormente, se dispone de evidencia significativa sobre que la disfunción del sistema dopaminérgico interviene en la patogenia de la esquizofrenia. Sin embargo, esto puede ocurrir como consecuencia de otros procesos fisiopatológicos. Asímismo, la esquizofrenia es un trastorno heterogéneo, y la disfunción dopaminérgica puede no desempeñar un papel importante en algunos individuos, mientras que en otros puede ser el único de varios mecanismos patológicos.

Se ha acumulado evidencia sustancial que implica al sistema glutamatérgico en la patogenia de la esquizofrenia. El glutamato es el principal neurotransmisor excitador en el sistema nervioso central y, al contrario que los cuerpos celulares de las neuronas dopaminérgicas anatómicamente localizados, las neuronas glutamatérgicas están dispersas en todo el cerebro.

Los receptores de glutamato muestran una variedad considerable, y se clasifican como ionotrópicos o metabotrópicos. Los receptores ionotrópicos son los receptores NMDA y no-NMDA: kainato y ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico (AMPA). Los receptores NMDA y no-NMDA normalmente se co-localizan en las neuronas, y tienen una acción sinérgica por cuanto el receptor NMDA tiene una cinética más lenta y tiende a intensificar la despolarización iniciada por receptores no-NMDA.

Tras el descubrimiento de los efectos psicotomiméticos de antagonistas de NMDA, el receptor NMDA se ha convertido en un centro de atención principal al considerar la disfunción glutamatérgica potencial en la esquizofrenia. A continuación analizamos la evidencia que relaciona la esquizofrenia con anomalías glutamatérgicas, consideramos cómo esas anomalías pueden desencadenar síntomas, y analizamos el potencial terapéutico de los agentes moduladores de glutamato.

Evidencia indirecta de disfunción glutamatérgica en la esquizofrenia

Modelos animales

Se ha demostrado que la administración de antagonistas de NMDA a primates no humanos y ratones induce a una variedad de conductas similares a las de la esquizofrenia, como alteraciones del control sensoriomotor, aumento de la locomoción, movimientos anormales repetitivos, y disfunciones cognitivas y sociales[38]. También se ha demostrado que el antagonismo a NMDA conduce a hipermetabolismo hipocámpico, de modo similar al que se ha observado en la esquizofrenia[148,149].

Un modelo animal genético que redujo los niveles del co-agonista de NMDA, D-serina, se relacionó con cambios neurobiológicos similares a los observados en la esquizofrenia, como disminución de la densidad dendrítica en la médula y del volumen del hipocampo[39]. Otros modelos genéticos de ratones, como los que implican inactivación de D-aminooxidasa[40] y reducción de la proteína sináptica disbindina[41], también muestran que la hipofunción del receptor NMDA se acompaña de cambios conductuales y neurobiológicos análogos a los observados en la esquizofrenia.

Estudios de LCR y post mortem

En pequeños estudios iniciales de LCR se encontraron reducidos los niveles de glutamato en los pacientes, pero estos hallazgos no se reprodujeron[42,43]. Sin embargo, estudios de los niveles de ácido quinurénico, un agonista del receptor NMDA, en LCR y en cerebro post mortem, han revelado consistentemente que están elevados, aunque no sus concentraciones plasmáticas[44].

Estudios post mortem en que se investigan alteraciones estructurales de las neuronas glutamatérgicas han encontrado por lo general reducciones de la arborización de dendritas, densidad de la médula y expresión de sinaptofisina en las regiones frontal y temporal[45].

Asimismo, se ha investigado la expresión de mRNA de receptores específicos de glutamato y sus subunidades en múltiples regiones del cerebro. Aunque en varios estudios se ha observado una reducción de la expresión de subunidades de receptor de NMDA como GRIN1, GRIN2A y GRIN2C, esto no siempre se han reproducido en diferentes regiones del cerebro[45], si bien –cuando se analizan las regiones en forma individual– hay evidencia de una menor expresión de GRIN1 en el hipocampo[45]. En un estudio reciente que analizó muestras de más de 500 individuos con esquizofrenia, se encontró un aumento de omisión de exón en GRIN1, que afectaría al sitio extracelular de unión del ligando[30]. En pocos estudios se ha analizado la expresión de proteína de estas subunidades, con hallazgos también inconstantes[45].

En un pequeño número de estudios también se han investigado enzimas que intervienen en el metabolismo del glutamato. Los transportadores de aminoácido excitadores (EAAT) eliminan glutamato de la hendidura sináptica. Después de la recaptación en la sinapsis, la glutamina sintetasa convierte el glutamato en glutamina. Cuando se administra glutamina a las neuronas, se vuelve a convertir en glutamato por la acción de la glutaminasa. Se dispone de algunos datos preliminares de que los niveles de mRNA y de proteína de EAAT2, el transportador que interviene en la mayor parte de la captación de glutamato, están reducidos en las áreas frontal y temporal de pacientes con esquizofrenia, mientras que los niveles de mRNA de glutaminasa y la actividad enzimática se han visto elevados en dos estudios que analizan, respectivamente, el tálamo y la corteza prefrontal dorsolateral[45].

Aunque persisten las salvedades en torno a los estudios post mortem antes descritos, varios de los hallazgos que aquí se abordan son compatibles con alteración del funcionamiento del receptor de NMDA. Además de la patología directa sugerida por los hallazgos relacionados con GRIN1, la expresión reducida de EAAT2 y el aumento de expresión de la glutaminasa pueden entenderse como respuestas compensadoras que tratan de incrementar los niveles sinápticos de glutamato.

Psicofarmacología de los antagonistas de NMDA

Se ha demostrado repetidamente que la administración de antagonistas del receptor de NMDA, como fenciclidina y ketamina a controles sanos, induce a manifestaciones similares a los síntomas positivos, negativos y cognitivos de la esquizofrenia[46]. Se ha demostrado que el bloqueo del receptor de NMDA por estos compuestos es necesario y suficiente para sus efectos psicotomiméticos[150].

Asimismo, se ha demostrado que estos fármacos exacerban una gama similarmente amplia de síntomas en individuos con esquizofrenia, en contraste con anfetaminas, que predominantemente agravan los síntomas positivos[151]. Asímismo se ha demostrado que la encefalitis anti-receptor NMDA puede asociarse a manifestaciones psiquiátricas que semejan a la esquizofrenia en ciertos individuos[152]. Por consiguiente, se ha propuesto que el antagonismo de NMDA es un modelo farmacológico superior de la esquizofrenia, en comparación con las anfetaminas, dada su capacidad para inducir de manera más fiable tanto síntomas negativos como positivos[153,154].

La administración aguda de antagonista de NMDA por lo general se ha utilizado en contextos experimentales, ya que la administración crónica a controles sanos no puede llevarse a cabo por cuestiones éticas. Sin embargo, los usuarios crónicos de ketamina muestran síntomas psicóticos subumbral en los dominios positivo, negativo y cognitivo[47,48]; y un subgrupo de estos usuarios crónicos desarrolla una psicosis persistente que es más parecida a la esquizofrenia que la inducida por la administración aguda de una sola dosis de ketamina[155].

Estudios por imagen *in vivo* de glutamato

Espectroscopia de resonancia magnética de protones

La espectroscopia de resonancia magnética de protones (^{1}H-MRS) es la técnica utilizada con mayor frecuencia para investigar el sistema glutamatérgico in vivo. No requiere el empleo de radiación ionizante y es significativamente más económica que PET.

Sin embargo, la ^{1}H-MRS tiene varias desventajas, entre ellas, el hecho de que no puede distinguir entre compartimentos intra- y extracelulares[156]. El glutamato no actúa únicamente como un neurotransmisor, sino que interviene en la síntesis de proteína y en el metabolismo de nitrógeno, y es un precursor de GABA[157]. Esto significa que no es posible inferir si las diferencias entre pacientes y controles se relacionan con las concentraciones sinápticas de glutamato, por contraposición a las alteraciones de estas otras funciones del glutamato. Aun cuando se asumiera que las anomalías detectables se relacionan con diferencias en la neurotransmisión sináptica, no es posible determinar si eso es secundario a diferencias en los niveles sinápticos, por contraposición a la disfunción presináptica, o a la recaptación alterada de glutamato.

A potencias de campo más altas, pueden distinguirse el glutamato y su metabolito glutamina, mientras que a potencias más bajas la concentración de ambos, a menudo abreviada Glx, es todo lo que se puede cuantificar con precisión. La glutamina se sintetiza a partir del glutamato tras la captación del glutamato sináptico por los astrocitos, habiéndose considerado los niveles de glutamina como un marcador de la neurotransmisión glutamatérgica. Sin embargo, al igual que con el glutamato, la glutamina participa en múltiples procesos celulares, lo cual complica su interpretación[158].

Se han realizado más de cincuenta estudios de ^{1}H-MRS del sistema glutamatérgico en la esquizofrenia. Es complicado realizar una síntesis de sus hallazgos por las diferencias metodológicas, sobre todo en las secuencias utilizadas de estudios por imagen, las regiones del cerebro estudiadas y las cohortes de pacientes participantes. No obstante estos problemas, un metaanálisis de estos estudios ha revelado varios hallazgos relativamente constantes[159]. Hay evidencia de que los niveles de Glx (g=0,4) y glutamato (g=0,6) están aumentados en los ganglios basales, que la concentración de glutamina está aumentada en el tálamo (g=0,6), y que los niveles de Glx aumentan en el lóbulo temporal medial (g=0,3) en pacientes con esquizofrenia (Tabla 2).

Aunque esas magnitudes en algunos casos son comparables a las observadas para la función dopaminérgica presináptica, representan considerablemente menos estudios. En el caso del glutamato en los ganglios basales y de la glutamina en el tálamo, se han realizado solo tres estudios, y como tal, estos hallazgos deberían considerarse como preliminares. El incremento de los niveles de Glx observados en el lóbulo temporal medial representa 18 estudios (13 en esquizofrenia y 5 en individuos con alto riesgo clínico).

Si se considera que reflejan los niveles sinápticos de glutamato, los hallazgos en el lóbulo temporal son compatibles con los hallazgos post mortem descritos anteriormente, y el estudio PET que se comenta a continuación, lo que sugiere que la disfunción del receptor se acompaña de cambios compensatorios que aumentan

los niveles sinápticos de glutamato. Esto también es consistente con estudios que han mostrado hiperactividad hipocámpica en la psicosis, lo que potencialmente es resultado de la disfunción de receptores de NMDA localizados en interneuronas GABAérgicas[9,148,149].

En los últimos años, se han realizado varios estudios utilizando potencias de campo magnético más altas de hasta 7 Tesla. La mayor fuerza de campo tiene mayor sensibilidad, lo que posibilita una mayor separación de los picos de glutamato y glutamina, y permite una cuantificación más exacta. Dos estudios en pacientes con primer episodio han mostrado reducción de las concentraciones de glutamato en la corteza cingulada anterior[160,161]; mientras que otro solo encontró esto en un subgrupo de pacientes con síntomas predominantemente negativos[162]. No se han observado diferencias en otras investigaciones[163-166]. En general esto indica que, incluso a potencias de campo elevadas, las diferencias de grupo son inconsistentes.

Otro avance reciente es la MRS funcional. Implica múltiples mediciones durante una tarea u otro estímulo, para investigar cambios dinámicos en las mediciones de metabolitos. Se propone que los cambios en las mediciones en ^{1}H-MRS durante un estímulo son resultado de cambios compartimentales, ya que el glutamato localizado a nivel extracelular puede contribuir más a la señal. Esto se debe al hecho de que, en las vesículas presinápticas, se restringe el movimiento de metabolitos y, por tanto, puede tener una tasa de relajación en T2 más rápida[167].

Un estudio en que se utiliza estrés por dolor térmico mostró una reducción de la respuesta glutamatérgica a nivel del córtex cingulado anterior en individuos con esquizofrenia en comparación con controles sanos[168], aunque la interpretación se complica por el hecho de que los niveles iniciales de glutamato eran más altos en los pacientes. Se observó un patrón similar en un estudio en que se utilizó una tarea cognitiva en la cual los pacientes mostraron una reducción de la respuesta de glutamato en el córtex cingulado anterior, en comparación con controles[166].

Otras técnicas de neuroimágenes

Dadas las limitaciones de ^{1}H-MRS para determinar la naturaleza precisa de las anomalías glutamatérgicas, se han hecho varios intentos para desarrollar radioligandos capaces de medir directamente receptores del glutamato.

En un estudio se observó una reducción de la unión del receptor NMDA en el hipocampo izquierdo de pacientes con esquizofrenia, pero no se han realizado más estudios, lo cual en parte se debe a inquietudes en torno a la falta de especificidad del marcador. En un estudio reciente, en que se utilizó un marcador para el receptor de glutamato metabotrópico 5, no se observaron diferencias entre pacientes y controles[169]. Se están desarrollando nuevos marcadores, pero la falta de especificidad sigue siendo un problema persistente al tratar de obtener imágenes de receptores del glutamato[170].

^{13}C-MRS es otra técnica de imágenes no cruenta. Tiene menos sensibilidad en comparación con ^{1}H-MRS, pero cuando se combina con una infusión marcada con ^{13}C, tiene el potencial de superar algunas de las limitaciones relacionadas con ^{1}H-MRS, específicamente en lo que respecta a caracterizar el ciclo de glutamato-glutamina[171]. Se ha adoptado esta técnica para demostrar que la mayor parte de la producción de energía en el cerebro respalda la actividad glutamatérgica y, aunque todavía no se han realizado estudios en esquizofrenia, recientemente se ha utilizado en humanos para demostrar que la ketamina incrementa los ciclos de glutamato-glutamina[172,173].

La transferencia de saturación de intercambio químico de glutamato (GluCEST) es otra técnica nueva para medir el glutamato in vivo. Además de mejorar la sensibilidad, permite obtener imágenes de todo el cerebro sin necesidad de especificar un solo vóxel[174]. Hasta ahora se ha utilizado en una sola investigación, en la cual se informó una reducción de los niveles de glutamato en individuos con esquizofrenia y en aquellos con alto riesgo clínico, en comparación con controles sanos[175].

Glutamato en el espectro de la psicosis

Al igual que con las imágenes del sistema de dopamina, se ha hecho lo posible por caracterizar la función glutamatérgica en individuos con riesgo clínico y genético elevado para la psicosis. Asimismo, aunque un metaanálisis reciente sugirió que los niveles de Glx podrían estar aumentados en la corteza frontal medial en individuos con alto riesgo clínico de psicosis[165], estudios recientes han resultado negativos[176-178], y al parecer no hay diferencias claras entre individuos con alto riesgo y controles.

Dado que se ha demostrado sistemáticamente que las mediciones de glutamato con ^{1}H-MRS disminuyen con la edad en la corteza frontal, la corteza cingulada anterior, el hipocampo y los ganglios basales[179-181], es posible que la esquizofrenia se asocie a una trayectoria distinta de cambio, de manera que las diferencias solo se vuelvan detectables en una etapa más avanzada de la enfermedad.

Consecuencias de la disfunción glutamatérgica

A diferencia de las neuronas dopaminérgicas, que están restringidas a vías anatómicas relativamente bien circunscritas, la señalización de glutamato ocurre de manera ubicua en todo el cerebro y, como resultado, la disfunción de este sistema puede potencialmente contribuir a una amplia gama de alteraciones.

Sin embargo, dadas las limitaciones relacionadas con las técnicas para cuantificar directamente el sistema de glutamato in vivo, hay escasez de evidencia directa en relación con la naturaleza precisa de la disfunción glutamatérgica en la esquizofrenia, y los estudios que analizan la relación entre mediciones de glutamato en ^{1}H-MRS y la gravedad de los síntomas ofrecen resultados inconsistentes[182]. De hecho, se ha propuesto que tanto el aumento como la disminución del nivel de glutamato, medido por ^{1}H-MRS, respaldan la hipótesis de hipofunción de NMDA en la esquizofrenia[183,184].

Receptores de NMDA, codificación dispersa y memoria

Los receptores de NMDA desempeñan un papel vital en la coordinación de varios procesos cognitivos, entre ellos, la memoria de trabajo[185]. Uno de los mecanismos que interviene en la representación cortical eficiente de información es el de la codificación dispersa.

Diferentes clases de células corticales codifican la información de forma diferente. Las capas de células más superficiales codifican "de manera dispersa". Esto significa que solo una pequeña proporción de células dentro de una región estarán presentando picos, y por tanto, la información se codifica de forma espacial[186]. Esto contrasta con las capas más profundas en las que la mayoría de las células pueden estar descargando, y la información es

codificada por variaciones en la tasa de picos[186]. La codificación dispersa implica una mayor precisión espacial en lo que respecta al área de excitación, y esto es mediado por una fuerte inhibición lateral secundaria a densas redes de interneuronas GABAérgicas en las capas superficiales[187].

La codificación dispersa permite el mantenimiento de múltiples redes mnemónicas y también la protección de memorias codificadas procedentes de distractores[137]. Se ha demostrado que la alteración de los mecanismos de codificación dispersa conduce al desarrollo de memorias falsas en modelos animales[188]. Tanto individuos con esquizofrenia como controles sanos a los que se administraron antagonistas de NMDA mostraron fenómenos que pueden deberse a alteraciones de la codificación dispersa: una memoria de trabajo amortiguada más pequeña, disminución de la precisión mnemónica y falsas alarmas en la memoria de trabajo[137,189]. La disminución de la inhibición secundaria a hipofunción de receptores de NMDA en interneuronas GABAérgicas podría contribuir a una alteración de la precisión espacial de la descarga de capas superficiales, pero esto aún no se ha demostrado en forma definitiva.

Equilibrio excitativo/inhibitorio y oscilaciones neuronales

Las oscilaciones neuronales sincronizadas se asocian a una amplia gama de procesos cognitivos, como la memoria de trabajo. Estas oscilaciones son resultado de un equilibrio estrictamente mantenido entre poblaciones de neuronas excitadoras e inhibidoras, y se pueden medir in vivo mediante un electroencefalograma (EEG).

El equilibrio entre excitación e inhibición es crucial para el funcionamiento fisiológico normal, y, en este aspecto, los receptores de NMDA desempeñan un papel decisivo. Se ha propuesto que la alteración de este equilibrio daría lugar a anomalías en el EEG en la esquizofrenia. Este trastorno se asocia a un aumento de las oscilaciones gama en reposo, vinculadas a síntomas cognitivos[190]. Esa alteración de la actividad oscilatoria normal refleja lo que se ha observado con la administración de ketamina en voluntarios sanos.

Se ha propuesto que una gama de alteraciones moleculares puede llevar a desequilibrio excitatorio/inhibitorio en la esquizofrenia, como las podas excesivas de las espinas dendríticas, y las anomalías GABAérgicas intrínsecas[191]. Otro mecanismo potencial es la hipofunción de NMDA. Los antagonistas de NMDA actúan preferentemente sobre interneuronas GABAérgicas, debido a que estas neuronas tienen un potencial de membrana más despolarizado. También se ha propuesto que, en la esquizofrenia, la hipofunción de NMDA puede afectar preferentemente a las interneuronas[192], lo cual, a su vez, conduciría a una mayor actividad de las neuronas piramidales. Este aumento descoordinado de la actividad puede subyacer en las alteraciones de la actividad oscilatoria normal mencionadas anteriormente, y actúa como ruido, alterando la capacidad de transmitir la actividad coordinada a regiones subcorticales[150].

FACTORES SUBYACENTES A LA DISFUNCIÓN GLUTAMATÉRGICA Y DOPAMINÉRGICA

Factores genéticos

Más de cien loci de riesgo se han asociado a la esquizofrenia en estudios de asociación del genoma (GWAS) a gran escala[195]. Dada la evidencia que implica a la dopamina en el trastorno, es sorprendente que solo uno de los loci resultó asociado con el sistema dopaminérgico, específicamente el receptor de dopamina D2.

En análisis que específicamente estudian genes implicados en la síntesis de dopamina, en la señalización y metabolismo, tampoco se ha podido descubrir una señal diferente a la de los receptores D2; y esto explica una proporción muy pequeña del riesgo genético global[196]. Sin embargo, otros loci fuertemente ligados a la esquizofrenia, como 10q24.32, han mostrado asociaciones con la capacidad de síntesis de dopamina[197], así como polimorfismos del gen DISC1[198]. Aunque se utilizaron muestras de tamaño relativamente pequeño, estos hallazgos sugieren que factores genéticos relacionados con esquizofrenia pueden afectar de manera indirecta al sistema dopaminérgico.

En el caso del glutamato, muchos genes que intervienen en el desarrollo y mantenimiento de las sinapsis glutamatérgicas, no solo están implicados por loci significativamente asociados a esquizofrenia en los GWAS[193,195], sino también por estudios que analizan factores de riesgo genético más raros[199,200]. Esto incluye genes que directamente codifican componentes de receptores de glutamato, como GRIN2A, GRIA1 y GRM3; y genes que intervienen facilitando la neurotransmisión glutamatérgica a través de otros medios, como la codificación de serina racemasa (SRR). Estos resultados proporcionan uno de los apoyos más sólidos de que la alteración de la señalización glutamatérgica es un componente fundamental en la fisiopatología de la esquizofrenia.

Las células madre pluripotenciales inducidas (iPSC) permiten la generación de neuronas vivas, in vitro, a partir de células somáticas de los pacientes. Estas neuronas se conceptúan mejor como modeladoras del tejido cerebral fetal, y reflejan primariamente una arquitectura genética subyacente, destilada por exposiciones ambientales[201]. La utilización de iPSCs puede ser especialmente valiosa para dilucidar los efectos de la genética en un trastorno poligénico como la esquizofrenia, en que el riesgo de enfermedad está codificado por complejas redes de genes, cuyas consecuencias funcionales no son fáciles de intuir.

Varios estudios que utilizan esta técnica han investigado cómo puede verse afectado el sistema de dopamina. Un estudio mostró una reducción de la expresión de DAT, indicando inmadurez de las neuronas dopaminérgicas en individuos con esquizofrenia[202]. Sin embargo, otro estudio mostró que las neuronas dopaminérgicas derivadas de pacientes tendían a desarrollarse con más rapidez, y mostró un aumento de la liberación de dopamina[203]. El pequeño tamaño de las muestras y las diferencias en los protocolos experimentales probablemente contribuyeron a estas discrepancias[204].

Se han utilizado también iPSCs para estudiar el sistema glutamatérgico en neuronas de individuos con esquizofrenia. Dos estudios han demostrado deficiencias en la señalización del receptor de glutamato en células de pacientes[205,206]; y en un estudio de seguimiento se identificaron módulos de genes específicos asociados a estas deficiencias en la señalización glutamatérgica[201]. En una investigación se observó una reducción de la liberación de glutamato en células de pacientes con esquizofrenia diferenciadas a células de la circunvolución dentada hipocámpica[207]; mientras que en otra se encontró maduración tardía de neuronas dopaminérgicas y glutamatérgicas, mostrando las neuronas glutamatérgicas mostraban una capacidad reducida para formar contactos sinápticos[202].

Factores ambientales

Se ha demostrado que el estrés psicosocial agudo induce a la liberación estriatal de dopamina[208,209]. Las mediciones de la función

de la dopamina presináptica están aumentados en migrantes, y en quienes han sufrido trauma en la infancia, y ambos son factores de riesgo asociados a la esquizofrenia[210-213]. Sin embargo, otro factor de riesgo para la esquizofrenia, el consumo intenso de cannabis, se asocia a una reducción de la capacidad de síntesis y liberación de dopamina[214,215].

Aunque se ha demostrado que el estrés agudo aumenta el nivel de glutamato cortical en modelos preclínicos, esto no se ha demostrado en seres humanos utilizando ^{1}H-MRS[216,217]. Los estudios con ^{1}H-MRS en usuarios de cannabis por lo general indican reducción de los niveles de glutamato en regiones corticales y subcorticales, lo cual es consistente con las investigaciones en animales[218]. Cabe señalar que un estudio de iPSC reciente mostró que, en neuronas de individuos con esquizofrenia, la administración de tetrahidrocannabinol condujo a una depresión de la señalización de glutamato[219].

Circuitos neurales e interacciones dopamina-glutamato

Los datos anteriormente descritos sugieren que, si bien la hipótesis de la dopamina puede explicar los síntomas positivos de psicosis, no está tan claro que pueda explicar completamente los síntomas negativos y cognitivos. Asimismo, aunque modelos glutamatérgicos de la psicosis pueden reproducir una amplia gama de síntomas de psicosis, no contribuyen directamente al hallazgo de un aumento de la función de dopamina estriatal presináptica, ni a la eficacia clínica de los antagonistas de la dopamina. Esto sugiere que la disfunción en ambos sistemas contribuye a la fisiopatología de la esquizofrenia, y resalta la necesidad de comprender cómo pueden interactuar estos dos sistemas.

En muchos estudios se han investigado las relaciones dopamina-glutamato en humanos utilizando estímulos farmacológicos. Se ha demostrado que la administración de anfetamina aumenta los niveles corticales de glutamato, según se determinan utilizando ^{1}H-MRS[220], pero los antagonistas de la dopamina no tienen efectos consistentes sobre los niveles de glutamato medidos mediante ^{1}H-MRS[221]. Varios estudios de PET, no todos, han mostrado que la administración de ketamina se asocia con la liberación estriatal de dopamina[222]. Aunque la disfunción glutamatérgica puede favorecer la desinhibición dopaminérgica, resulta claro que no es la única vía para la presentación de síntomas, puesto que los antagonistas de la dopamina no mejoran completamente los efectos de los antagonistas de NMDA[223].

En estudios recientes se han combinado mediciones con PET y MRI en los mismos individuos para investigar esta relación sin el uso de modulación farmacológica. Un estudio en individuos sanos reveló que el aumento de la capacidad de síntesis de dopamina en el cuerpo estriado ventral se asociaba a una reducción de los niveles corticales y a un aumento de los niveles estriatales de glutamato[224]. Esto es congruente con los estudios por imagen antes señalados, en los que se observa aumento de los niveles de dopamina y glutamato en el cuerpo estriado en la esquizofrenia; que podría ser potencialmente resultado del incremento de la actividad de la proyección glutamatérgica en el cuerpo estriado. Otros estudios encontraron la misma relación entre glutamato cortical y dopamina estriatal en pacientes con alto riesgo de psicosis clínica y con primer episodio de psicosis, pero no en los controles[225,226].

Las teorías que vinculan glutamato y dopamina han propuesto que receptores defectuosos de NMDA en las interneuronas GABAérgicas corticales dan lugar a inhibición inadecuada de las proyecciones glutamatérgicas hacia el mesencéfalo. Esto, a su vez, puede sobreestimular las neuronas dopaminérgicas mesoestriatales. A fin de considerar las presuntas deficiencias de dopamina cortical, también se ha propuesto que las proyecciones glutamatérgicas hiperactivas podrían sobreestimular interneuronas GABAérgicas en la región tegmental ventral, y con ello sobreinhibir las neuronas de proyección mesocortical[227].

El primero de estos mecanismos propuestos cuenta con el apoyo de estudios que demuestran la liberación de dopamina estriatal inducida por la ketamina. También está en línea con los estudios de ^{1}H-MRS anteriormente comentados, si el aumento de los niveles de glutamato en los ganglios basales observado en la esquizofrenia representa un incremento de la actividad de proyecciones corticales. El segundo mecanismo sigue siendo conjetura[222].

Sin embargo, es probable que la relación entre glutamato y dopamina no sea uni- sino bidireccional. Como se mencionó antes, estudios en seres humanos han señalado que la modulación del sistema dopaminérgico afecta los niveles corticales de glutamato. Estudios preclínicos han demostrado que ratones genéticamente modificados para tener una señalización dopaminérgica sobrerregulada, manifiestan alteraciones de la señalización glutamatérgica de neuronas talamocorticales[228]. Asímismo, se ha demostrado que los receptores corticales de dopamina influyen en la liberación de glutamato local[229].

La amplia gama de vías que potencialmente vinculan ambos sistemas, y el potencial para efectos opuestos en función del número de interneuronas en un circuito, significa que no es posible desentrañar mecanismos precisos con los métodos de neuroimágenes actualmente disponibles.

TRATAMIENTO

Tratamientos moduladores de dopamina

Los antipsicóticos son tratamientos eficaces para los síntomas positivos en la mayoría de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia. Sin embargo, casi un tercio de los pacientes muestran síntomas positivos persistentes pese al tratamiento; a esto se le ha denominado esquizofrenia resistente al tratamiento[230].

Estudios recientes han sugerido que la capacidad de síntesis de dopamina puede predecir qué pacientes responderán al tratamiento. En un estudio inicial se observó que la capacidad de síntesis de dopamina solo estaba aumentada en quienes tenían una enfermedad con respuesta al tratamiento[84], lo que es congruente con un estudio prospectivo más reciente[231].

Aunque son eficaces para tratar los síntomas positivos, los antagonistas de la dopamina no suelen mostrar beneficios significativos en los síntomas negativos y cognitivos. Esto es de esperar si dichos síntomas no se relacionan primariamente con el estado hiperdopaminérgico, y sobre todo si son resultado de déficits de la señalización dopaminérgica.

Todos los antipsicóticos actualmente aprobados ejercen sus efectos dopaminérgicos, principalmente en los receptores D2 postsinápticos, que están corriente abajo del estado hiperdopaminérgico presináptico que se ha observado en estudios por imágenes moleculares. En la actualidad se están desarrollando diversos tratamientos para tratar de corregir la función desregulada de la dopamina corriente arriba.

Se demostró en un estudio clínico temprano que la apomorfina es un tratamiento eficaz[232]. Aunque estudios ulteriores no reprodujeron sistemáticamente este hallazgo[4], una investigación reciente sugirió

que esta droga puede normalizar la actividad dopaminérgica, potencialmente a través del agonismo de auto-receptores presinápticos[233]. Otra estrategia corriente arriba implica agonismo de receptores tipo 1 de aminas trazadas. En el contexto preclínico se ha demostrado que esto reduce la actividad de las neuronas dopaminérgicas en mesencéfalo y la respuesta locomotora a la anfetamina[234].

Finalmente, los estudios de PET antes descritos han demostrado que la disfunción dopaminérgica presináptica es máxima en el cuerpo estriado dorsal[83], y los moduladores alostéricos positivos para receptor 4 muscarínico específicamente inhiben la liberación estriatal dorsal de dopamina, habiéndose demostrado su eficacia en algunos estudios clínicos[235,236].

El sistema dopaminérgico también puede ser regulado de manera indirecta a través de circuitos corriente arriba. Se ha descrito anteriormente el potencial de señalización del glutamato para modular la neurotransmisión de dopamina. También se ha sugerido que el funcionamiento reducido de las neuronas GABAérgicas contribuye a la desinhibición de neuronas dopaminérgicas, y se ha propuesto que es por medio de agonistas alfa 5 selectivos de GABA. Aunque las neuroimágenes y la investigación preclínica proporcionan apoyo conceptual, todavía no se ha demostrado su eficacia en pacientes[4].

También cabe la posibilidad de intervenir corriente abajo de los receptores postsinápticos. La estimulación de receptores D2 inhibe la producción de adenosin monofosfato cíclico (AMPc), mientras que los inhibidores de fosfodiesterasa tienen un efecto opuesto al impedir la degradación de AMPc. Por consiguiente, los inhibidores de fosfodiesterasa tienen el potencial de bloquear corriente abajo los efectos de la señalización excesiva de D2, así como el beneficio potencial de reforzar la señalización cortical de D1[237]. Aunque no han sido exitosos los estudios clínicos para evaluar estos compuestos[4], hay una variabilidad significativa en la expresión regional de subtipos de inhibidor de fosfodiesterasa, y aún no se han evaluado los que muestran la máxima expresión cortical[238].

Tratamientos moduladores de glutamato

Los tratamientos moduladores de glutamato para la esquizofrenia pertenecen a dos grupos: los que tienen como propósito aumentar la señalización de NMDA, y los que reducen los niveles de glutamato sináptico que parece estar patológicamente elevado como resultado de la hipofunción de NMDA. Un desafío general en el desarrollo de tratamientos glutamatérgicos es que por lo general tienen efectos relativamente globales, mientras que las alteraciones patológicas pueden estar circunscritas a tipos celulares definidos como los receptores de NMDA en interneuronas GABAérgicas específicas[239,240].

Puesto que aumentar directamente los niveles sinápticos de glutamato podría tener efectos excitotóxicos patológicos, los esfuerzos para aumentar la señalización de NMDA se han centrado en el sitio modulador de glicina del receptor. Para la activación del receptor de NMDA, la glicina o la D-serina tiene que unirse al sitio modulador de glicina en la subunidad GluN1, además de la unión del glutamato en la subunidad GluN2. Se ha demostrado que los agonistas del sitio modulador de glicina –como glicina, D-serina y D-cicloserina– tienen la capacidad de atenuar los efectos psicotogénicos de antagonistas de NMDA en estudios preclínicos, aunque no se ha demostrado claramente en humanos[150].

Un metaanálisis de estudios clínicos en individuos con esquizofrenia sugirió que la D-serina puede ser eficaz en el tratamiento de síntomas negativos[241], pero un estudio relativamente grande realizado posteriormente fue negativo[242]. En el mismo metaanálisis también se sugiere que la glicina puede ser útil también en los síntomas generales, pero se necesitan estudios a gran escala para una confirmación clara de este efecto[241]. Un metaanálisis de moduladores positivos de glutamato en el tratamiento de síntomas cognitivos, incluidos D-serina y glicina, no demostró ventajas respecto al placebo[243].

El bajo paso de la barrera hematoencefálica por la glicina y algunos otros co-agonistas, significa que la ocupación del sitio modulador de glicina puede ser insuficiente para ejercer efectos clínicamente medibles. Para abordar esto, una estrategia alternativa ha consistido en intentar incrementar los niveles sinápticos de glicina, bloqueando el transportador tipo 1 de glicina, e inhibiendo así la eliminación de glicina de la sinapsis.

La bitopertina, un inhibidor del transportador tipo I de glicina, parece ser un compuesto prometedor en este sentido, pues muestra una buena penetración de la barrera hematoencefálica, y los primeros estudios clínicos han dado resultados alentadores[244]. Sin embargo, estudios posteriores no tuvieron éxito, tal vez debido a las respuestas inusualmente elevadas al placebo, o al uso de poblaciones de pacientes crónicos, dado que existe cierta evidencia de que la intervención probablemente es más eficaz en las primeras etapas de la enfermedad[245]. Más recientemente, se demostró que otro inhibidor de transportador tipo 1 de glicina I aumenta la potenciación a largo plazo (un marcador de neuroplasticidad) en individuos con esquizofrenia, y se espera realizar pruebas de este compuesto en estudios clínicos[246].

Otra estrategia potencial puede ser reducir los niveles de ácido quinurénico, antagonista endógeno del sitio modulador de glicina[247]. Los inhibidores de ciclooxigenasa-2 reducen los niveles de ácido quinurénico, y se ha demostrado que celecoxib es útil como tratamiento complementario en las primeras etapas de la psicosis, pero no en la enfermedad crónica[248]. Sin embargo, en un reciente estudio in vitro se observó que celecoxib no reducía significativamente los niveles de ácido quinurénico, mientras que parecoxib y ácido niflúmico sí lo hacían[249]. Así puede ser que otros inhibidores de ciclooxigenasa-2 tengan mayor potencial de eficacia.

Con base en los hallazgos de que el antagonismo de NMDA aumenta los niveles sinápticos de glutamato, la segunda estrategia general se ha centrado en la hipótesis de que la hipofunción de NMDA puede dar lugar a un aumento patológico de glutamato y, por tanto, inhibir la liberación de glutamato en las terminales puede tener un efecto terapéutico[150,250].

El recetor 2 de glutamato metabotrópico (mGluR2) está situado en un punto presináptico en las neuronas glutamatérgicas, donde actúa como autorreceptor para regular la liberación de glutamato[251]. Se ha visto que los moduladores alostéricos positivos de mGluR2 son eficaces para reducir las alteraciones cognitivas inducidas por ketamina[252]. Sin embargo, no se ha demostrado, de forma consistente, su eficacia en estudios clínicos[253]. Una complicación en estos estudios fue la alta tasa de respuesta al placebo.

También se ha demostrado que riluzol (2-amino-6-trifluormetoxi benzotiazol) reduce los niveles sinápticos de glutamato a través de una amplia gama de mecanismos; y en un estudio inicial se observó que era eficaz para tratar síntomas negativos en la esquizofrenia, potencialmente al alterar la conectividad estriatocortical[254,255]. De forma similar, la lamotrigina inhibe la liberación de glutamato a través de la inhibición de varios canales iónicos, y atenúa los efectos psicotomiméticos de la ketamina[256]. También se ha demostrado que la lamotrigina es eficaz como medicación complementaria en

la esquizofrenia resistente a clozapina; aunque los estudios hasta ahora son pequeños y los hallazgos son inconsistentes[257].

Estudios por neuroimagen han señalado que la esquizofrenia resistente al tratamiento puede no mostrar la disfunción dopaminérgica observada en la esquizofrenia que responde al tratamiento[84,231,258]; y que las anomalías glutamatérgicas pueden tener mayor relevancia fisiopatológica en aquellos casos de esquizofrenia que no responden a medicación antipsicótica[259,260]. En apoyo a este punto de vista, hay evidencia de que los niveles corticales de glutamato son más altos en pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento en comparación con pacientes que sí responden al mismo[261]. Una de las razones de los estudios clínicos sin éxito podría ser, por tanto, que los tratamientos moduladores de glutamato solo presentan beneficio significativo en un subgrupo de pacientes.

CUESTIONES PENDIENTES Y ORIENTACIONES FUTURAS

Hay una serie de cuestiones pendientes en lo que respecta a la comprensión del rol de la dopamina y el glutamato en la esquizofrenia. En el caso del glutamato, no es posible separar los compartimentos extra- e intracelulares utilizando MRS, y no podemos examinar con precisión los niveles de receptores y de glutamato sináptico in vivo. En consecuencia, en la actualidad no es posible caracterizar con precisión la naturaleza de la disfunción del glutamato en la esquizofrenia. Aun no se ha esclarecido si los niveles de glutamato en la sinapsis son anómalos, si los receptores están alterados, y si alguna alteración podría estar localizada en el cerebro.

Debido a esto, no está claro si los tratamientos deberían dirigirse a reducir los niveles sinápticos de glutamato o a aumentar la neurotransmisión glutamatérgica[150]. Esto probablemente contribuye al hecho de que hasta la fecha no existen agentes moduladores de glutamato que demuestren eficacia inequívoca en la esquizofrenia.

Se necesitan radioligandos con unión fiable al receptor de NMDA para poder investigar las anomalías de receptores en la esquizofrenia. Representarían también un avance considerable los ligandos de PET para otras proteínas que intervienen en la señalización glutamatérgica, como los receptores de AMPA, enzimas que intervienen en la síntesis y metabolismo del glutamato, y la vía de la quinurenina. Mientras tanto, otros métodos, como MRS funcional, ^{11}C-MRS, GluCEST y 7T ^{1}H-MRS, pueden aumentar nuestra comprensión al permitir inferencias más precisas en torno a la naturaleza de las anomalías glutamatérgicas en la esquizofrenia.

Los estudios de diagnóstico por imágenes han proporcionado más información en lo que respecta al sistema dopaminérgico. Sin embargo, aún no se han resuelto varios interrogantes, como la naturaleza de la función de la dopamina cortical en la esquizofrenia, si coexiste un estado hipodopaminérgico cortical con el trastorno hipodopaminérgico estriatal, y de qué manera la disfunción dopaminérgica evoluciona en el curso de la enfermedad.

La mejor resolución de las cámaras de PET ha permitido una mayor precisión anatómica para identificar el locus de disfunción dopaminérgica en la esquizofrenia. Las hipótesis iniciales habían planteado que esta disfunción podía caracterizarse por una función mesolímbica anómala. Sin embargo, el uso de nuevas cámaras de PET ha demostrado que las máximas diferencias entre pacientes y controles están en el cuerpo estriado dorsal[83]. La resolución de PET todavía es relativamente burda, lo que limita la precisión con la cual se pueden hacer inferencias con respecto a qué grupos específicos de neuronas están afectados.

Además de los avances en hardware, pueden lograrse progresos adicionales empleando métodos nuevos, como las técnicas de súper-resolución, en las cuales múltiples imágenes de baja resolución se combinan para crear una imagen de alta resolución; o métodos de aprendizaje profundo, en que la información anatómica de un estudio de MRI se utiliza para ayudar a mejorar la resolución de la imagen de PET[262,263]. La limitada resolución de las técnicas de imágenes in vivo significa que es difícil evaluar directamente las hipótesis a nivel de circuito en relación con la naturaleza de las interacciones alteradas de glutamato-dopamina en la esquizofrenia. En realidad, las hipótesis referentes a las interacciones de circuito en gran parte se basan en estudios preclínicos, post mortem y farmacológicos, pues se está pendiente de realizar pruebas directas en pacientes.

No es fácil trasladar los hallazgos de las investigaciones a aplicaciones de utilidad clínica, y los compuestos que actúan a través de mecanismos diferentes al antagonismo con el receptor de dopamina no siempre han mostrado eficacia en los estudios clínicos. Sin embargo, existe una gama de nuevos mecanismos para manipular la señalización de glutamato y dopamina que muestran tener potencial y esperan someterse a estudios clínicos. Como se describió anteriormente, es posible que determinados tratamientos solo sean útiles en subgrupos específicos de pacientes, y por consiguiente el beneficio clínico puede optimizarse estratificando a los participantes en función de los procesos neurobiológicos subyacentes[231,259]. Dado que las medidas clínicas actuales son burdas[264], el desarrollo de biomarcadores de imágenes para evaluar los efectos del tratamiento a nivel neurobiológico podría ayudar a avanzar en este campo[265].

La falta de linealidad inherente a la señalización neuronal en una red compleja significa que, aun cuando se descarten incongruencias potenciales entre los estudios, es difícil la integración coherente de los hallazgos existentes. La combinación de grandes series de datos en diversas fases de la enfermedad, modelos de redes biofísicas para vincular la patología molecular con la disfunción a macroescala que se observan en las neuroimágenes, y experimentos muy bien diseñados para evaluar y afinar esos modelos es una vía para integrar lo que a veces parece ser un conjunto de hallazgos dispares[266,267].

CONCLUSIONES

La hipótesis que postula que la señalización de la dopamina está alterada en la esquizofrenia está respaldada por estudios realizados en animales, investigación post mortem y los efectos clínicos de fármacos que bloquean o acentúan la neurotransmisión dopaminérgica. Además, en los últimos 25 años, se ha acumulado evidencia sustancial de estudios PET indicativos de que hay un aumento de la síntesis y de la capacidad de liberación de la dopamina en la esquizofrenia, que es máxima en el cuerpo estriado dorsal.

Los hallazgos genéticos no proporcionan apoyo sólido a la idea de que la desregulación dopaminérgica es una anomalía primaria. Más bien, parece que la disfunción dopaminérgica tiene más probabilidades de desarrollarse corriente abajo de las anomalías en otros sistemas, incluido el sistema glutamatérgico. También parece que los factores ambientales pueden desempeñar un papel significativo en el desarrollo de la desregulación dopaminérgica. Los antagonistas de la dopamina siguen siendo el elemento fundamental para el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia, pero aumenta la evidencia de que no son eficaces para todos los pacientes.

La evidencia de que el glutamato desempeña un papel en la fisiopatología de la esquizofrenia surgieron inicialmente a partir de los efectos psicotomiméticos de antagonistas de NMDA. Aunque los hallazgos preclínicos y post mortem son compatibles con esta hipótesis, es limitado el apoyo proporcionado por los estudios por imágenes. Sin embargo, al contrario que con la dopamina, hallazgos genéticos recientes proporcionan apoyo al punto de vista de que las anomalías glutamatérgicas pueden desempeñar un papel importante en la fisiopatología de la esquizofrenia. Sin embargo, los avances se ven dificultados por los desafíos implícitos en caracterizar con precisión el sistema in vivo, y, aunque se ha investigado una amplia gama de agentes moduladores del glutamato, ninguno tiene eficacia clínica clara.

Pese a las limitaciones descritas, en lo que respecta tanto a la eficacia del tratamiento como a la evidencia directa de disfunción, la hipótesis de la dopamina y del glutamato en la esquizofrenia sigue teniendo influencia y relevancia. Esto se debe, no en menor medida, como demuestran los datos recientes, a que cuentan con flexibilidad para dar cabida a nuevos hallazgos, y proporcionan posibles caminos potenciales para continuar el desarrollo de nuevos tratamientos.

AGRADECIMIENTOS

La investigación de R.A. McCutcheon está financiada por una beca de Wellcome (no. 200102/Z/15/Z) y becas del UK National Institute for Health Research (NIHR).

BIBLIOGRAFÍA

1. McCutcheon RA, Marques TR, Howes OD. Schizophrenia: an overview. JAMA Psychiatry (in press).
2. Hjorthøj C, Stürup AE, McGrath JJ et al. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Lancet Psychiatry 2017;4:295-301.
3. van Rossum JM. The significance of dopamine-receptor blockade for the mechanism of action of neuroleptic drugs. Arch Int Pharmacodyn Thérapie 1966;160:492-4.
4. Kaar SJ, Natesan S, McCutcheon R et al. Antipsychotics: mechanisms underlying clinical response and side-effects and novel treatment approaches based on pathophysiology. Neuropharmacology (in press).
5. Carlsson A, Lindqvist M, Magnusson T. 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. Nature 1957;180:1200.
6. Featherstone RE, Kapur S, Fletcher PJ. The amphetamine-induced sensitized state as a model of schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2007;31:1556-71.
7. Kellendonk C, Simpson EH, Polan HJ et al. Transient and selective overexpression of dopamine D2 receptors in the striatum causes persistent abnormalities in prefrontal cortex functioning. Neuron 2006;49:603-15.
8. Petty A, Cui X, Tesiram Y et al. Enhanced dopamine in prodromal schizophrenia (EDiPS): a new animal model of relevance to schizophrenia. NPJ Schizophr 2019;5:6.
9. Grace AA. Dopamine system dysregulation and the pathophysiology of schizophrenia: insights from the methylazoxymethanol acetate model. Biol Psychiatry 2017;81:5-8.
10. Lapiz MDS, Fulford A, Muchimapura S et al. Influence of postweaning social isolation in the rat on brain development, conditioned behavior, and neurotransmission. Neurosci Behav Physiol 2003;33:13-29.
11. Bowers MB. Central dopamine turnover in schizophrenic syndromes. Arch Gen Psychiatry 1974;31:50-4.
12. Kahn RS, Harvey PD, Davidson M et al. Neuropsychological correlates of central monoamine function in chronic schizophrenia: relationship between CSF metabolites and cognitive function. Schizophr Res 1994;11:217-24.
13. Gattaz WF, Riederer P, Reynolds GP et al. Dopamine and noradrenalin in the cerebrospinal fluid of schizophrenic patients. Psychiatry Res 1983;8:243-50.
14. Gattaz WF, Gasser T, Beckmann H. Multidimensional analysis of the concentrations of 17 substances in the CSF of schizophrenics and controls. Biol Psychiatry 1985;20:360-6.
15. Frecska E, Perényi A, Bagdy G et al. CSF dopamine turnover and positive schizophrenic symptoms after withdrawal of long-term neuroleptic treatment. Psychiatry Res 1985;16:221-6.
16. Bagdy G, Perényi A, Frecska E et al. Decrease in dopamine, its metabolites and noradrenaline in cerebrospinal fluid of schizophrenic patients after withdrawal of long-term neuroleptic treatment. Psychopharmacology 1985; 85:62-4.
17. Maas JW, Bowden CL, Miller AL et al. Schizophrenia, psychosis, and cerebral spinal fluid homovanillic acid concentrations. Schizophr Bull 1997; 23:147-54.
18. van Kammen DP, Kelley M. Dopamine and norepinephrine activity in schizophrenia. Schizophr Res 1991;4:173-91.
19. Post RM, Fink E, Carpenter WT et al. Cerebrospinal fluid amine metabolites in acute schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1975;32:1063-9.
20. Nybäck H, Berggren BM, Hindmarsh T et al. Cerebroventricular size and cerebrospinal fluid monoamine metabolites in schizophrenic patients and healthy volunteers. Psychiatry Res 1983;9:301-8.
21. Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM et al. Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. Am J Psychiatry 1999;156:544-9.
22. Lee T, Seeman P. Elevation of brain neuroleptic/dopamine receptors in schizophrenia. Am J Psychiatry 1980;137:191-7.
23. Zakzanis KK, Hansen KT. Dopamine D2 densities and the schizophrenic brain. Schizophr Res 1998;32:201-6.
24. Silvestri S, Seeman MV, Negrete J-C et al. Increased dopamine D2 receptor binding after long-term treatment with antipsychotics in humans: a clinical PET study. Psychopharmacology 2000;152:174-80.
25. Samaha A-N, Seeman P, Stewart J et al. "Breakthrough" dopamine supersensitivity during ongoing antipsychotic treatment leads to treatment failure over time. J Neurosci 2007;27:2979-86.
26. Mueller HT, Haroutunian V, Davis KL et al. Expression of the ionotropic glutamate receptor subunits and NMDA receptor-associated intracellular proteins in the substantia nigra in schizophrenia. Mol Brain Res 2004;121:60-9.
27. Ichinose H, Ohye T, Fujita K et al. Quantification of mRNA of tyrosine hydroxylase and aromatic L-amino acid decarboxylase in the substantia nigra in Parkinson's disease and schizophrenia. J Neural Transm - Park Dis Dement Sect 1994;8:149-58.
28. Purves-Tyson TD, Owens SJ, Rothmond DA et al. Putative presynaptic dopamine dysregulation in schizophrenia is supported by molecular evidence from post-mortem human midbrain. Transl Psychiatry 2017;7:e1003.
29. Williams MR, Galvin K, O'Sullivan B et al. Neuropathological changes in the substantia nigra in schizophrenia but not depression. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2014;264:285-96.
30. Gandal MJ, Zhang P, Hadjimichael E et al. Transcriptome-wide isoform-level dysregulation in ASD, schizophrenia, and bipolar disorder. Science 2018; 362:6420.
31. Seeman P, Lee T. Antipsychotic drugs: direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons. Science 1975;188:1217-9.
32. Creese I, Burt D, Snyder S. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. Science 1976;192:481-3.
33. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network metaanalysis. Lancet 2019;394:939-51.
34. Connell P. Amphetamine psychosis. BMJ 1957;5018:582.
35. Bell DS. The experimental reproduction of amphetamine psychosis. Arch Gen Psychiatry 1973;29:35-40.
36. Moskovitz C, Moses H, Klawans HL. Levodopa-induced psychosis: a kindling phenomenon. Am J Psychiatry 1978;135:669-75.
37. Voce A, Calabria B, Burns R et al. A systematic review of the symptom profile and course of methamphetamine-associated psychosis: substance use and misuse. Subst Use Misuse 2019;54:549-59.
38. Goff DC, Coyle JT. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry 2001;158:1367-77.
39. Balu DT, Li Y, Puhl MD et al. Multiple risk pathways for schizophrenia converge in serine racemase knockout mice, a mouse model of NMDA receptor hypofunction. Proc Natl Acad Sci USA 2013;110:E2400-9.
40. Labrie V, Duffy S, Wang W et al. Genetic inactivation of D-amino acid oxidase enhances extinction and reversal learning in mice. Learn Mem 2009;16:28-37.

41. Carlson GC, Talbot K, Halene TB et al. Dysbindin-1 mutant mice implicate reduced fast-phasic inhibition as a final common disease mechanism in schizophrenia. Proc Natl Acad Sci USA 2011;108:E962-70.
42. Kim JS, Kornhuber HH, Schmid-Burgk W et al. Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. Neurosci Lett 1980;20:379-82.
43. Goff DC, Wine L. Glutamate in schizophrenia: clinical and research implications. Schizophr Res 1997;27:157-68.
44. Plitman E, Iwata Y, Caravaggio F et al. Kynurenic acid in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Schizophr Bull 2017;43:764-77.
45. Hu W, Macdonald ML, Elswick DE et al. The glutamate hypothesis of schizophrenia: evidence from human brain tissue studies. Ann NY Acad Sci 2015; 1338:38-57.
46. Javitt D, Zukin S. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. Am J Psychiatry 1991;148:1301-8.
47. Stone JM, Pepper F, Fam J et al. Glutamate, N-acetyl aspartate and psychotic symptoms in chronic ketamine users. Psychopharmacology 2014;231:2107-16.
48. Fan N, Xu K, Ning Y et al. Profiling the psychotic, depressive and anxiety symptoms in chronic ketamine users. Psychiatry Res 2016;237:311-5.
49. Cassidy CM, Zucca FA, Girgis RR et al. Neuromelanin-sensitive MRI as a noninvasive proxy measure of dopamine function in the human brain. Proc Natl Acad Sci USA 2019;116:5108-17.
50. Urban NBL, Slifstein M, Meda S et al. Imaging human reward processing with positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging. Psychopharmacology 2012;221:67-77.
51. Radua J, Schmidt A, Borgwardt SJ et al. Ventral striatal activation during reward processing in psychosis: a neurofunctional meta-analysis. JAMA Psychiatry 2016;72:1243-51.
52. Howes OD, Kambeitz J, Stahl D et al. The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. Arch Gen Psychiatry 2012;69:776-86.
53. Abi-Dargham A, van de Giessen E, Slifstein M et al. Baseline and amphetamine-stimulated dopamine activity are related in drug-naïve schizophrenic subjects. Biol Psychiatry 2009;65:1091-3.
54. Kegeles LS, Abi-Dargham A, Frankle WG et al. Increased synaptic dopamine function in associative regions of the striatum in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 2010;67:231-9.
55. Kubota M, Nagashima T, Takano H et al. Affinity states of striatal dopamine D2 receptors in antipsychotic-free patients with schizophrenia. Int J Neuropsychopharmacol 2017;20:928-35.
56. Mizrahi R, Addington J, Rusjan PM et al. Increased stress-induced dopamine release in psychosis. Biol Psychiatry 2012;71:561-7.
57. Frankle WG, Paris J, Himes M et al. Amphetamine-induced striatal dopamine release measured with an agonist radiotracer in schizophrenia. Biol Psychiatry 2018;83:707-14.
58. Slifstein M, Abi-Dargham A. Is it pre- or postsynaptic? Imaging striatal dopamine excess in schizophrenia. Biol Psychiatry 2018;83:635-7.
59. Guo N, Guo W, Kralikova M et al. Impact of D2 receptor internalization on binding affinity of neuroimaging radiotracers. Neuropsychopharmacology 2010;35:806-17.
60. Sun W, Ginovart N, Ko F et al. In vivo evidence for dopamine-mediated internalization of D2-receptors after amphetamine: differential findings with [3H]raclopride versus [3H]spiperone. Mol Pharmacol 2003;63:456-62.
61. Brugger SP, Angelescu I, Abi-Dargham A et al. Heterogeneity of striatal dopamine function in schizophrenia: meta-analysis of variance. Biol Psychiatry (in press).
62. Stenkrona P, Matheson GJ, Halldin C et al. D1-dopamine receptor availability in first-episode neuroleptic naive psychosis patients. Int J Neuropsychopharmacol 2019;22:415-25.
63. Kambeitz J, Abi-Dargham A, Kapur S et al. Alterations in cortical and extrastriatal subcortical dopamine function in schizophrenia: systematic review and meta-analysis of imaging studies. Br J Psychiatry 2014;204:420-9.
64. Abi-Dargham A, Mawlawi O, Lombardo I et al. Prefrontal dopamine D1 receptors and working memory in schizophrenia. J Neurosci 2002;22:3708-19.
65. Abi-Dargham A, Xu X, Thompson JL et al. Increased prefrontal cortical D_1 receptors in drug naive patients with schizophrenia: a PET study with [11C] NNC112. J Psychopharmacol 2012;26:794-805.
66. Kosaka J, Takahashi H, Ito H et al. Decreased binding of [11C]NNC112 and [11C]SCH23390 in patients with chronic schizophrenia. Life Sci 2010;86:814-8.
67. Hirvonen J, Van Erp TGM, Huttunen J et al. Brain dopamine D1 receptors in twins discordant for schizophrenia. Am J Psychiatry 2006;163:1747-53.
68. Okubo Y, Suhara T, Suzuki K et al. Decreased prefrontal dopamine D1 receptors in schizophrenia revealed by PET. Nature 1997;385:634-6.
69. Karlsson P, Farde L, Halldin C et al. PET study of D(1) dopamine receptor binding in neuroleptic-naive patients with schizophrenia. Am J Psychiatry 2002;159:761-7.
70. Poels EMP, Girgis RR, Thompson JL et al. In vivo binding of the dopamine-1 receptor PET tracers [11C]NNC112 and [11C]SCH23390: a comparison study in individuals with schizophrenia. Psychopharmacology 2013;228:167-74.
71. Guo N, Hwang DR, Lo ES et al. Dopamine depletion and in vivo binding of PET D1 receptor radioligands: implications for imaging studies in schizophrenia. Neuropsychopharmacology 2003;28:1703-11.
72. Ekelund J, Slifstein M, Narendran R et al. In vivo DA D(1) receptor selectivity of NNC 112 and SCH 23390. Mol Imaging Biol 2007;9:117-25.
73. Lidow MS, Elsworth JD, Goldman-Rakic PS. Down-regulation of the D1 and D5 dopamine receptors in the primate prefrontal cortex by chronic treatment with antipsychotic drugs. J Pharmacol Exp Ther 1997;281:597-603.
74. Artiges E, Leroy C, Dubol M et al. Striatal and extrastriatal dopamine transporter availability in schizophrenia and its clinical correlates: a voxel-based and high-resolution PET study. Schizophr Bull 2017;43:1134-42.
75. Arakawa R, Ichimiya T, Ito H et al. Increase in thalamic binding of [11C] PE2I in patients with schizophrenia: a positron emission tomography study of dopamine transporter. J Psychiatr Res 2009;43:1219-23.
76. Taylor SF, Koeppe RA, Tandon R et al. In vivo measurement of the vesicular monoamine transporter in schizophrenia. Neuropsychopharmacology 2000;23:667-75.
77. Zubieta JK, Taylor SF, Huguelet P et al. Vesicular monoamine transporter concentrations in bipolar disorder type I, schizophrenia, and healthy subjects. Biol Psychiatry 2001;49:110-6.
78. Zucker M, Valevski A, Weizman A et al. Increased platelet vesicular monoamine transporter density in adult schizophrenia patients. Eur Neuropsychopharmacol 2002;12:343-7.
79. Egerton A, Mehta MA, Montgomery AJ et al. The dopaminergic basis of human behaviors: a review of molecular imaging studies. Neurosci Biobehav Rev 2009;33:1109-32.
80. Dewey SL, Logan J, Wolf AP et al. Amphetamine induced decreases in (18F)-N-methylspiroperidol binding in the baboon brain using positron emission tomography (PET). Synapse 1991;7:324-7.
81. Kumakura Y, Cumming P. PET studies of cerebral levodopa metabolism: a review of clinical findings and modeling approaches. Neuroscientist 2009; 15:635-50.
82. Sawilowsky SS. New effect size rules of thumb. J Mod Appl Stat Methods 2009;8:597-9.
83. McCutcheon R, Beck K, Jauhar S et al. Defining the locus of dopaminergic dysfunction in schizophrenia: a meta-analysis and test of the mesolimbic hypothesis. Schizophr Bull 2018;44:1301-11.
84. Demjaha A, Murray RM, McGuire PK et al. Dopamine synthesis capacity in patients with treatment-resistant schizophrenia. Am J Psychiatry 2012; 169:1203-10.
85. Abi-Dargham A, Gil R, Krystal J et al. Increased striatal dopamine transmission in schizophrenia: confirmation in a second cohort. Am J Psychiatry 1998;155:761-7.
86. Jauhar S, Nour MM, Veronese M et al. A test of the transdiagnostic dopamine hypothesis of psychosis using positron emission tomographic imaging in bipolar affective disorder and schizophrenia. JAMA Psychiatry 2017;74:1206-13.
87. Hietala J, Syvälahti E, Vilkman H et al. Depressive symptoms and presynaptic dopamine function in neuroleptic-naive schizophrenia. Schizophr Res 1999;35:41-50.
88. Avram M, Brandl F, Cabello J et al. Reduced striatal dopamine synthesis capacity in patients with schizophrenia during remission of positive symptoms. Brain 2019;142:1813-26.
89. Egerton A, Demjaha A, McGuire P et al. The test-retest reliability of 18FDOPA PET in assessing striatal and extrastriatal presynaptic dopaminergic function. Neuroimage 2010;50:524-31.
90. Howes OD, Williams M, Ibrahim K et al. Midbrain dopamine function in schizophrenia and depression: a post-mortem and positron emission tomographic imaging study. Brain 2013;136:3242-51.
91. Kumakura Y, Cumming P, Vernaleken I et al. Elevated [18F]fluorodopamine turnover in brain of patients with schizophrenia: an [18F]fluorodopa/positron emission tomography study. J Neurosci 2007;27:8080-7.
92. Elkashef A, Doudet D, Bryant T. 6-(18)F-DOPA PET study in patients with schizophrenia. Psychiatry Res Neuroimaging 2000;100:1-11.
93. Hall H, Sedvall G, Magnusson O et al. Distribution of D1- and D2-dopamine receptors, and dopamine and its metabolites in the human brain. Neuropsychopharmacology 1994;11:245-56.
94. Hernaus D, Mehta MA. Prefrontal cortex dopamine release measured in vivo with positron emission tomography: implications for the stimulant paradigm. Neuroimage 2016;142:663-7.

95. Slifstein M, Van De Giessen E, Van Snellenberg J et al. Deficits in prefrontal cortical and extrastriatal dopamine release in schizophrenia a positron emission tomographic functional magnetic resonance imaging study. JAMA Psychiatry 2015;72:316-24.
96. Schifani C, Tseng H-H, Kenk M et al. Cortical stress regulation is disrupted in schizophrenia but not in clinical high risk for psychosis. Brain 2018;141:2213-24.
97. Rao N, Northoff G, Tagore A et al. Impaired prefrontal cortical dopamine release in schizophrenia during a cognitive task : a [11C]FLB 457 positron emission tomography study. Schizophr Bull 2019;45:670-9.
98. Hernaus D, Collip D, Kasanova Z et al. No evidence for attenuated stress-induced extrastriatal dopamine signaling in psychotic disorder. Transl Psychiatry 2015;5:e547.
99. Tseng H-H, Watts JJ, Kiang M et al. Nigral stress-induced dopamine release in clinical high risk and antipsychotic-naïve schizophrenia. Schizophr Bull 2018;44:542-51.
100. Abi-Dargham A, Kegeles LS, Zea-Ponce Y et al. Striatal amphetamine-induced dopamine release in patients with schizotypal personality disorder studied with single photon emission computed tomography and [123I]iodobenzamide. Biol Psychiatry 2004;55:1001-06.
101. Howes OD, Montgomery AJ, Asselin M-C et al. Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 2009;66:13-20.
102. Egerton A, Chaddock CA, Winton-Brown TT et al. Presynaptic striatal dopamine dysfunction in people at ultra-high risk for psychosis: findings in a second cohort. Biol Psychiatry 2013;74:106-12.
103. Howes OD, Bonoldi I, McCutcheon RA et al. Glutamatergic and dopaminergic function and the relationship to outcome in people at clinical high risk of psychosis: a multi-modal PET-magnetic resonance brain imaging study. Neuropsychopharmacology (in press).
104. Howes O, Bose S, Turkheimer FE et al. Dopamine synthesis capacity before onset of psychosis: a prospective [18F]-DOPA PET imaging study. Am J Psychiatry 2011;168:1311-7.
105. Howes OD, Shotbolt P, Bloomfield M et al. Dopaminergic function in the psychosis spectrum: an [18F]-DOPA imaging study in healthy individuals with auditory hallucinations. Schizophr Bull 2013;39:807-14.
106. Shotbolt P, Stokes PR, Owens SF et al. Striatal dopamine synthesis capacity in twins discordant for schizophrenia. Psychol Med 2011;41:2331-8.
107. van Duin EDA, Kasanova Z, Hernaus D et al. Striatal dopamine release and impaired reinforcement learning in adults with 22q11.2 deletion syndrome. Eur Neuropsychopharmacol 2018;28:732-42.
108. Huttunen J, Heinimaa M, Svirskis T et al. Striatal dopamine synthesis in firstdegree relatives of patients with schizophrenia. Biol Psychiatry 2008;63:114-7.
109. Reith J, Benkelfat C, Sherwin A et al. Elevated dopa decarboxylase activity in living brain of patients with psychosis. Proc Natl Acad Sci USA 1994;91:11651-4.
110. Vingerhoets C, Bloemen OJN, Boot E et al. Dopamine in high-risk populations: a comparison of subjects with 22q11.2 deletion syndrome and subjects at ultra high-risk for psychosis. Psychiatry Res Neuroimaging 2018;272:65-70.
111. Brunelin J, d'Amato T, van Os J et al. Increased left striatal dopamine transmission in unaffected siblings of schizophrenia patients in response to acute metabolic stress. Psychiatry Res 2010;181:130-5.
112. Lee KJ, Lee JS, Kim SJ et al. Loss of asymmetry in D2 receptors of putamen in unaffected family members at increased genetic risk for schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 2008;118:200-8.
113. Hirvonen J, van Erp TGM, Huttunen J et al. Striatal dopamine D1 and D2 receptor balance in twins at increased genetic risk for schizophrenia. Psychiatry Res 2006;146:13-20.
114. Fouriezos G, Hansson P, Wise RA. Neuroleptic-induced attenuation of brain stimulation reward in rats. J Comp Physiol Psychol 1978;92:661-71.
115. Schultz W, Dayan P, Montague PR. A neural substrate of prediction and reward. Science 1997;275:1593-9.
116. Lerner TN, Shilyansky C, Davidson TJ et al. Intact-brain analyses reveal distinct information carried by SNc dopamine subcircuits. Cell 2015;162:635-47.
117. Menegas W, Babayan BM, Uchida N et al. Opposite initialization to novel cues in dopamine signaling in ventral and posterior striatum in mice. Elife 2017;6:e21886.
118. Menegas W, Akiti K, Amo R et al. Dopamine neurons projecting to the posterior striatum reinforce avoidance of threatening stimuli. Nat Neurosci 2018;21:1421-30.
119. Groessl F, Munsch T, Meis S et al. Dorsal tegmental dopamine neurons gate associative learning of fear. Nat Neurosci 2018;21:952-62.
120. Matsumoto M, Hikosaka O. Two types of dopamine neuron distinctly convey positive and negative motivational signals. Nature 2009;459:837-41.
121. Miller R. Schizophrenic psychology, associative learning and the role of forebrain dopamine. Med Hypotheses 1976;2:203-11.
122. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. Am J Psychiatry 2003;160:13-23.
123. McCutcheon RA, Abi-Dargham A, Howes OD. Schizophrenia, dopamine and the striatum: from biology to symptoms. Trends Neurosci 2019;42:205-20.
124. Sterzer P, Adams RA, Fletcher P et al. The predictive coding account of psychosis. Biol Psychiatry 2018;84:634-43.
125. Corlett PR, Krystal JH, Taylor JR et al. Why do delusions persist? Front Hum Neurosci 2009;3:12.
126. Powers AR, Mathys C, Corlett PR. Pavlovian conditioning-induced hallucinations result from overweighting of perceptual priors. Science 2017;357:596-600.
127. Cassidy CM, Balsam PD, Weinstein JJ et al. A perceptual inference mechanism for hallucinations linked to striatal dopamine. Curr Biol 2018;28:503-14.
128. Nour MM, Dahoun T, Schwartenbeck P et al. Dopaminergic basis for signaling belief updates, but not surprise, and the link to paranoia. Proc Natl Acad Sci USA 2018;115:E10167-76
129. McCutcheon RA, Bloomfield MAP, Dahoun T et al. Chronic psychosocial stressors are associated with alterations in salience processing and corticostriatal connectivity. Schizophr Res 2019;213:56-64.
130. Uddin LQ. Salience processing and insular cortical function and dysfunction. Nat Rev Neurosci 2015;16:55-61.
131. Palaniyappan L, Simmonite M, White TP et al. Neural primacy of the salience processing system in schizophrenia. Neuron 2013;79:814-28.
132. Menon V, Uddin LQ. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. Brain Struct Funct 2010;214:655-67.
133. Roffman JL, Tanner AS, Eryilmaz H et al. Dopamine D1 signaling organizes network dynamics underlying working memory. Sci Adv 2016;2:e1501672.
134. Braun U, Harneit A, Pergola G et al. Brain state stability during working memory is explained by network control theory, modulated by dopamine D1/D2 receptor function, and diminished in schizophrenia. bioRxiv 2019:679670.
135. McCutcheon R, Nour MM, Dahoun T et al. Mesolimbic dopamine function is related to salience network connectivity: an integrative positron emission tomography and magnetic resonance study. Biol Psychiatry 2019;85:368-78.
136. Maia TV, Frank MJ. From reinforcement learning models to psychiatric and neurological disorders. Nat Neurosci 2011;14:154-62.
137. Krystal JH, Anticevic A, Yang GJ et al. Impaired tuning of neural ensembles and the pathophysiology of schizophrenia: a translational and computational neuroscience perspective. Biol Psychiatry 2017;81:874-85.
138. Schultz W. Predictive reward signal of dopamine neurons. J Neurophysiol 1998;80:1-27.
139. Maia TV, Frank MJ. An integrative perspective on the role of dopamine in schizophrenia. Biol Psychiatry 2017;81:52-66.
140. Strauss GP, Frank MJ, Waltz JA et al. Deficits in positive reinforcement learning and uncertainty-driven exploration are associated with distinct aspects of negative symptoms in schizophrenia. Biol Psychiatry 2011;69:424-31.
141. Gold JM, Waltz JA, Matveeva TM et al. Negative symptoms in schizophrenia result from a failure to represent the expected value of rewards: behavioral and computational modeling evidence. Arch Gen Psychiatry 2012;69:129-38.
142. Krystal JH, D'Souza DC, Gallinat J et al. The vulnerability to alcohol and substance abuse in individuals diagnosed with schizophrenia. Neurotox Res 2006;10:235-52.
143. MacCabe JH, Wicks S, Löfving S et al. Decline in cognitive performance between ages 13 and 18 years and the risk for psychosis in adulthood: a Swedish longitudinal cohort study in males. JAMA Psychiatry 2013;70:261-70.
144. Keefe RSE, Fenton WS. How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment? Schizophr Bull 2007;33:912-20.
145. Green MF, Horan PW, Lee J. Nonsocial and social cognition in schizophrenia: current evidence and future directions. World Psychiatry 2019;18:146-61.
146. Kelly S, Guimond S, Lyall A et al. Neural correlates of cognitive deficits across developmental phases of schizophrenia. Neurobiol Dis 2019;131:104353.
147. Arnsten AFT. Catecholamine modulation of prefrontal cortical cognitive function. Trends Cogn Sci 1998;2:436-47.
148. Schobel SA, Chaudhury NH, Khan UA et al. Imaging patients with psychosis and a mouse model establishes a spreading pattern of hippocampal dysfunction and implicates glutamate as a driver. Neuron 2013;78:81-93.

149. Lieberman JA, Girgis RR, Brucato G et al. Hippocampal dysfunction in the pathophysiology of schizophrenia: a selective review and hypothesis for early detection and intervention. Mol Psychiatry 2018;23:1764-72.
150. Moghaddam B, Javitt D. From revolution to evolution: the glutamate hypothesis of schizophrenia and its implication for treatment. Neuropsychopharmacology 2012;37:4-15.
151. Malhotra AK, Pinals DA, Adler CM et al. Ketamine-induced exacerbation of psychotic symptoms and cognitive impairment in neuroleptic-free schizophrenics. Neuropsychopharmacology 1997;17:141-50.
152. Al-Diwani A, Handel A, Townsend L et al. The psychopathology of NMDARantibody encephalitis in adults: a systematic review and phenotypic analysis of individual patient data. Lancet Psychiatry 2019;6:235-46.
153. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP et al. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. Arch Gen Psychiatry 1994;51:199-214.
154. Carhart-Harris RL, Brugger S, Nutt DJ et al. Psychiatry's next top model: cause for a re-think on drug models of psychosis and other psychiatric disorders. J Psychopharmacol 2013;27:771-8.
155. Cheng WJ, Chen CH, Chen CK et al. Similar psychotic and cognitive profile between ketamine dependence with persistent psychosis and schizophrenia. Schizophr Res 2018;199:313-8.
156. Poels EMP, Kegeles LS, Kantrowitz JT et al. Imaging glutamate in schizophrenia: review of findings and implications for drug discovery. Mol Psychiatry 2014;19:20-9.
157. Bak LK, Schousboe A, Waagepetersen HS. The glutamate/GABA-glutamine cycle: aspects of transport, neurotransmitter homeostasis and ammonia transfer. J Neurochem 2006;98:641-53.
158. McKenna MC. The glutamate-glutamine cycle is not stoichiometric: fates of glutamate in brain. J Neurosci Res 2007;85:3347-58.
159. Merritt K, Egerton A, Kempton MJ et al. Nature of glutamate alterations in schizophrenia. JAMA Psychiatry 2016;52:998-1007.
160. Reid MA, Salibi N, White DM et al. 7T proton magnetic resonance spectroscopy of the anterior cingulate cortex in first-episode schizophrenia. Schizophr Bull 2019;45:180-9.
161. Wang AM, Pradhan S, Coughlin JM et al. Assessing brain metabolism with 7-T proton magnetic resonance spectroscopy in patients with first-episode psychosis. JAMA Psychiatry 2019;76:314-23.
162. Kumar J, Liddle EB, Fernandes CC et al. Glutathione and glutamate in schizophrenia: a 7T MRS study. Mol Psychiatry (in press).
163. Marsman A, Mandl RCW, Klomp DWJ et al. GABA and glutamate in schizophrenia: a 7T 1H-MRS study. Neuroimage Clin 2014;6:398-407.
164. Posporelis S, Coughlin JM, Marsman A et al. Decoupling of brain temperature and glutamate in recent onset of schizophrenia: a 7T proton magnetic resonance spectroscopy study. Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging 2018;3:248-54.
165. Brandt AS, Unschuld PG, Pradhan S et al. Age-related changes in anterior cingulate cortex glutamate in schizophrenia: a 1H MRS study at 7 Tesla. Schizophr Res 2016;172:101-5.
166. Taylor R, Neufeld RWJ, Schaefer B et al. Functional magnetic resonance spectroscopy of glutamate in schizophrenia and major depressive disorder: anterior cingulate activity during a color-word Stroop task. NPJ Schizophr 2015;1:15028.
167. Jelen LA, King S, Mullins PG et al. Beyond static measures: a review of functional magnetic resonance spectroscopy and its potential to investigate dynamic glutamatergic abnormalities in schizophrenia. J Psychopharmacol 2018;32:497-508.
168. Chiappelli J, Shi Q, Wijtenburg SA et al. Glutamatergic response to heat pain stress in schizophrenia. Schizophr Bull 2018;44:886-95.
169. Akkus F, Treyer V, Ametamey SM et al. Metabotropic glutamate receptor 5 neuroimaging in schizophrenia. Schizophr Res 2017;183:95-101.
170. Fu H, Chen Z, Josephson L et al. Positron emission tomography (PET) ligand development for ionotropic glutamate receptors: challenges and opportunities for radiotracer targeting N-methyl-d-aspartate (NMDA), α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA), and kainate receptors. J Med Chem 2019;62:403-19.
171. Mason G, Petersen K, de Graaf RA et al. Measurements of the anaplerotic rate in the human cerebral cortex using 13C magnetic resonance spectroscopy and [1-13 C] and [2-13C] glucose. J Neurochem 2007;100:73-86.
172. Abdallah CG, De Feyter HM, Averill LA et al. The effects of ketamine on prefrontal glutamate neurotransmission in healthy and depressed subjects. Neuropsychopharmacology 2018;43:2154-60.
173. Sibson NR, Dhankhar A, Mason GF et al. Stoichiometric coupling of brain glucose metabolism and glutamatergic neuronal activity. Proc Natl Acad Sci USA 1998;95:316-21.
174. Cai K, Haris M, Singh A et al. Magnetic resonance imaging of glutamate. Nat Med 2012;18:302-6.
175. Roalf DR, Nanga RPR, Rupert PE et al. Glutamate imaging (GluCEST) reveals lower brain GluCEST contrast in patients on the psychosis spectrum. Mol Psychiatry 2017;22:1298-305.
176. Modinos G, S¸ims¸ek F, Azis M et al. Prefrontal GABA levels, hippocampal resting perfusion and the risk of psychosis. Neuropsychopharmacology 2018;43:262-59.
177. Liemburg E, Sibeijn-Kuiper A, Bais L et al. Prefrontal NAA and Glx levels in different stages of psychotic disorders: a 3T 1H-MRS study. Sci Rep 2016;6:1-8.
178. Da Silva T, Hafizi S, Rusjan PM et al. GABA levels and TSPO expression in people at clinical high risk for psychosis and healthy volunteers: a PET-MRS study. J Psychiatry Neurosci 2019;44:111-9.
179. Hädel S, Wirth C, Rapp M et al. Effects of age and sex on the concentrations of glutamate and glutamine in the human brain. J Magn Reson Imaging 2013;38:1480-7.
180. Tayoshi S, Sumitani S, Taniguchi K et al. Metabolite changes and gender differences in schizophrenia using 3-Tesla proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS). Schizophr Res 2009;108:69-77.
181. Grachev I, Apkarian A. Aging alters regional multichemical profile of the human brain: an in vivo 1H-MRS study of young versus middle-aged subjects. J Neurochem 2001;76:582-93.
182. Merritt K, McGuire P, Egerton A. Relationship between glutamate dysfunction and symptoms and cognitive function in psychosis. Front Psychiatry 2013; 4:151.
183. Lutkenhoff ES, van Erp TG, Thomas MA et al. Proton MRS in twin pairs discordant for schizophrenia. Mol Psychiatry 2010;15:308-18.
184. Tebartz Van Elst L, Valerius G, Büchert M et al. Increased prefrontal and hippocampal glutamate concentration in schizophrenia: evidence from a magnetic resonance spectroscopy study. Biol Psychiatry 2005;58:724-30.
185. Wang M, Yang Y, Wang CJ et al. NMDA receptors subserve persistent neuronal firing during working memory in dorsolateral prefrontal cortex. Neuron 2013;77:736-49.
186. Harris KD, Mrsic-Flogel TD. Cortical connectivity and sensory coding. Nature 2013;503:51-8.
187. Buzsáki G, Watson BO. Brain rhythms and neural syntax: implications for efficient coding of cognitive content and neuropsychiatric disease. Dialogues Clin Neurosci 2012;14:345-67.
188. Lin AC, Bygrave AM, De Calignon A et al. Sparse, decorrelated odor coding in the mushroom body enhances learned odor discrimination. Nat Neurosci 2014;17:559-68.
189. Murray JD, Anticevic A, Gancsos M et al. Linking microcircuit dysfunction to cognitive impairment: effects of disinhibition associated with schizophrenia in a cortical working memory model. Cereb Cortex 2014;24:859-72.
190. Uhlhaas PJ, Singer W. Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. Nat Rev Neurosci 2010;11:100-13.
191. Lewis DA, Curley AA, Glausier JR et al. Cortical parvalbumin interneurons and cognitive dysfunction in schizophrenia. Trends Neurosci 2012;35:57-67.
192. Coyle J. Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. Cell Mol Neurobiol 2006;26:365-84.
193. Pers TH, Timshel P, Ripke S et al. Comprehensive analysis of schizophreniaassociated loci highlights ion channel pathways and biologically plausible candidate causal genes. Hum Mol Genet 2015;25:1247-54.
194. Ma C, Gu C, Huo Y et al. The integrated landscape of causal genes and pathways in schizophrenia. Transl Psychiatry 2018;8:67.
195. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. Nature 2014;511:421-7.
196. Edwards AC, Bacanu S, Bigdeli TB et al. Evaluating the dopamine hypothesis of schizophrenia in a large-scale genome-wide association study. Schizophr Res 2016;176:136-40.
197. D'Ambrosio E, Dahoun T, Pardiñas AF et al. The effect of a genetic variant at the schizophrenia associated AS3MT/BORCS7 locus on striatal dopamine function: a PET imaging study. Psychiatry Res Neuroimaging 2019;291:34-41.
198. Dahoun T, Pardiñas AF, Veronese M et al. The effect of the DISC1 Ser704Cys polymorphism on striatal dopamine synthesis capacity: an [18F]-DOPA PET study. Hum Mol Genet 2018;27:3498-506.
199. Pocklington AJ, Rees E, Walters JTR et al. Novel findings from CNVs implicate inhibitory and excitatory signaling complexes in schizophrenia. Neuron 2015;86:1203-14.
200. Timms AE, Dorschner MO, Wechsler J et al. Support for the N-methyl-Daspartate receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia from exome sequencing in multiplex families. JAMA Psychiatry 2013;70:582-90.
201. Brennand K, Savas JN, Kim Y et al. Phenotypic differences in hiPSC NPCs derived from patients with schizophrenia. Mol Psychiatry 2015;20:361-8.

202. Robicsek O, Karry R, Petit I et al. Abnormal neuronal differentiation and mitochondrialdysfunction in hair follicle-derived induced pluripotent stem cells of schizophrenia patients. Mol Psychiatry 2013;18:1067-76.
203. Hook V, Brennand KJ, Kim Y et al. Human iPSC neurons display activitydependent neurotransmitter secretion: aberrant catecholamine levels in schizophrenia neurons. Stem Cell Reports 2014;3:531-8.
204. Hartley BJ, Tran N, Ladran I et al. Dopaminergic differentiation of schizophrenia hiPSCs. Mol Psychiatry 2015;20:549-50.
205. Brennand KJ, Simone A, Jou J et al. Modelling schizophrenia using human induced pluripotent stem cells. Nature 2011;473:221-5.
206. Wen Z, Nguyen HN, Guo Z et al. Synaptic dysregulation in a human iPS cell model of mental disorders. Nature 2014;515:414-8.
207. Yu DX, Di Giorgio FP, Yao J et al. Modeling hippocampal neurogenesis using human pluripotent stem cells. Stem Cell Reports 2014;2:295-310.
208. Pruessner JC, Champagne F, Meaney MJ et al. Dopamine release in response to a psychological stress in humans and its relationship to early life maternal care: a positron emission tomography study using [11C]raclopride. J Neurosci 2004;24:2825-31.
209. Vaessen T, Hernaus D, Myin-Germeys I et al. The dopaminergic response to acute stress in health and psychopathology: a systematic review. Neurosci Biobehav Rev 2015;56:241-51.
210. Egerton A, Howes OD, Houle S et al. Elevated striatal dopamine function in immigrants and their children: a risk mechanism for psychosis. Schizophr Bull 2017;43:293-301.
211. Egerton A, Valmaggia LR, Howes OD et al. Adversity in childhood linked to elevated striatal dopamine function in adulthood. Schizophr Res 2016;176: 171-6.
212. Radua 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.
213. Morgan C, Knowles G, Hutchinson G. Migration, ethnicity and psychoses: evidence, models and future directions. World Psychiatry 2019;18:247-58.
214. Bloomfield MA, Morgan CJ, Egerton A et al. Dopaminergic function in cannabis users and its relationship to cannabis-induced psychotic symptoms. Biol Psychiatry 2014;75:470-8.
215. Mizrahi R, Suridjan I, Kenk M et al. Dopamine response to psychosocial stress in chronic cannabis users: a PET study with [11C]-+-PHNO. Neuropsychopharmacology 2013;38:673-82.
216. Popoli M, Yan Z, McEwen BS et al. The stressed synapse: the impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission. Nat Rev Neurosci 2012;13:22-37.
217. Houtepen LC, Schür RR, Wijnen JP et al. Acute stress effects on GABA and glutamate levels in the prefrontal cortex: a 7T 1H-magnetic resonance spectroscopy study. Neuroimage Clin 2017;14:195-200.
218. Colizzi M, McGuire P, Pertwee RG et al. Effect of cannabis on glutamate signalling in the brain: a systematic review of human and animal evidence. Neurosci Biobehav Rev 2016;64:359-81.
219. Guennewig B, Bitar M, Obiorah I et al. THC exposure of human iPSC neurons impacts genes associated with neuropsychiatric disorders. Transl Psychiatry 2018;8:89.
220. White TL, Monnig MA, Walsh EG et al. Psychostimulant drug effects on glutamate, Glx, and creatine in the anterior cingulate cortex and subjective response in healthy humans. Neuropsychopharmacology 2018;43:1498-509.
221. Egerton A, Bhachu A, Merritt K et al. Effects of antipsychotic administration on brain glutamate in schizophrenia: a systematic review of longitudinal (1) H-MRS studies. Front Psychiatry 2017;8:66.
222. Kokkinou M, Ashok A, Howes O. The effects of ketamine on dopaminergic function: meta-analysis and review of the implications for neuropsychiatric disorders. Mol Psychiatry 2018;23:59-69.
223. Krystal JH, D'Souza DC, Karper LP et al. Interactive effects of subanesthetic ketamine and haloperidol in healthy humans. Psychopharmacology 1999;145:193-204.
224. Gleich T, Deserno L, Lorenz RC et al. Prefrontal and striatal glutamate differently relate to striatal dopamine: potential regulatory mechanisms of striatal presynaptic dopamine function? J Neurosci 2015;35:9615-21.
225. Jauhar S, McCutcheon R, Borgan F et al. The relationship between cortical glutamate and striatal dopamine in first-episode psychosis: a cross-sectional multimodal PET and magnetic resonance spectroscopy imaging study. Lancet Psychiatry 2018;5:816-23.
226. Stone JM, Howes OD, Egerton A et al. Altered relationship between hippocampal glutamate levels and striatal dopamine function in subjects at ultra high risk of psychosis. Biol Psychiatry 2010;68:599-602.
227. Schwartz TL, Sachdeva S, Stahl SM. Glutamate neurocircuitry: theoretical underpinnings in schizophrenia. Front Pharmacol 2012;3:195.
228. Chun S, Westmoreland JJ, Bayazitov IT et al. Specific disruption of thalamic inputs to the auditory cortex in schizophrenia models. Science 2014; 344:1178-82.
229. Gao WJ, Krimer LS, Goldman-Rakic PS. Presynaptic regulation of recurrent excitation by D1 receptors in prefrontal circuits. Proc Natl Acad Sci USA 2001;98:295-300.
230. Howes OD, McCutcheon R, Agid O et al. Treatment-resistant schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group consensus guidelines on diagnosis and terminology. Am J Psychiatry 2017;174:216-29.
231. Jauhar S, Veronese M, Nour MM et al. Determinants of treatment response in first-episode psychosis: an 18F-DOPA PET study. Mol Psychiatry 2019;24:1502-12.
232. Tamminga CA, Schaffer MH, Smith RC et al. Schizophrenic symptoms improve with apomorphine. Science 1978;200:567-8.
233. Jauhar S, Veronese M, Rogdaki M et al. Regulation of dopaminergic function: an [18F]-DOPA PET apomorphine challenge study in humans. Transl Psychiatry 2017;7:e1027.
234. Revel FG, Moreau J-L, Gainetdinov RR et al. TAAR1 activation modulates monoaminergic neurotransmission, preventing hyperdopaminergic and hypoglutamatergic activity. Proc Natl Acad Sci USA 2011;108:8485-90.
235. Foster DJ, Wilson JM, Remke DH et al. Antipsychotic-like effects of M4 positive allosteric modulators are mediated by CB2 receptor-dependent inhibition of dopamine release. Neuron 2016;91:1244-52.
236. Shekhar A, Potter WZ, Lightfoot J et al. Selective muscarinic receptor agonist xanomeline as a novel treatment approach for schizophrenia. Am J Psychiatry 2008;165:1033-9.
237. Heckman PRA, Blokland A, Bollen EPP et al. Phosphodiesterase inhibition and modulation of corticostriatal and hippocampal circuits: clinical overview and translational considerations. Neurosci Biobehav Rev 2018;87:233-54.
238. Kuroiwa M, Snyder GL, Shuto T et al. Phosphodiesterase 4 inhibition enhances the dopamine D1 receptor/PKA/DARPP-32 signaling cascade in frontal cortex. Psychopharmacology 2012;219:1065-79.
239. Cohen SM, Tsien RW, Goff DC et al. The impact of NMDA receptor hypofunction on GABAergic neurons in the pathophysiology of schizophrenia. Schizophr Res 2015;167:98-107.
240. Alherz F, Alherz M, Almusawi H. NMDAR hypofunction and somatostatinexpressing GABAergic interneurons and receptors: a newly identified correlation and its effects in schizophrenia. Schizophr Res Cogn 2017;8: 1-6.
241. Singh SP, Singh V. Meta-analysis of the efficacy of adjunctive NMDA receptor modulators in chronic schizophrenia. CNS Drugs 2011;25:859-85.
242. Weiser M, Heresco-Levy U, Davidson M et al. A multicenter, add-on randomized controlled trial of low-dose d-serine for negative and cognitive symptoms of schizophrenia. J Clin Psychiatry 2012;73:e728-34.
243. Iwata Y, Nakajima S, Suzuki T et al. Effects of glutamate positive modulators on cognitive deficits in schizophrenia: a systematic review and metaanalysis of double-blind randomized controlled trials. Mol Psychiatry 2015;20:1151-60.
244. Beck K, Javitt DC, Howes OD. Targeting glutamate to treat schizophrenia: lessons from recent clinical studies. Psychopharmacology 2016;233:2425-28.
245. Goff D. Bitopertin: the good news and bad news. JAMA Psychiatry 2014;71:621-2.
246. D'Souza DC, Carson RE, Driesen N et al. Dose-related target occupancy and effects on circuitry, behavior, and neuroplasticity of the glycine transporter-1 inhibitor PF-03463275 in healthy and schizophrenia subjects. Biol Psychiatry 2018;84:413-21.
247. Balu DT, Coyle JT. The NMDA receptor "glycine modulatory site" in schizophrenia: D-serine, glycine, and beyond. Curr Opin Pharmacol 2015;20:109-15.
248. Zheng W, Cai DB, Yang XH et al. Adjunctive celecoxib for schizophrenia: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. J Psychiatr Res 2017;92:139-46.
249. Zakrocka I, Targowska-Duda KM, Wnorowski A et al. Influence of cyclooxygenase-2 inhibitors on kynurenic acid production in rat brain in vitro. Neurotox Res 2019;35:244-54.
250. Anticevic A, Cole MW, Repovs G et al. Connectivity, pharmacology, and computation: toward a mechanistic understanding of neural system dysfunction in schizophrenia. Front Psychiatry 2013;4:169.
251. Ellaithy A, Younkin J, González-Maeso J et al. Positive allosteric modulators of metabotropic glutamate 2 receptors in schizophrenia treatment. Trends Neurosci 2015;38:506-16.
252. Krystal JH, Abi-Saab W, Perry E et al. Preliminary evidence of attenuation of the disruptive effects of the NMDA glutamate receptor antagonist, ketamine, on working memory by pretreatment with the group II metabotropic glutamate receptor agonist, LY354740, in healthy human subjects. Psychopharmacology 2005;179:303-9.
253. Uno Y, Coyle JT. Glutamate hypothesis in schizophrenia. Psychiatry Clin Neurosci 2019;73:204-15.

254. Pillinger T, Rogdaki M, Mccutcheon RA et al. Altered glutamatergic response and functional connectivity in treatment resistant schizophrenia: the effect of riluzole and therapeutic implications. Psychopharmacology 2019;236:1985- 97.
255. Farokhnia M, Sabzabadi M, Pourmahmoud H et al. A double-blind, placebo controlled, randomized trial of riluzole as an adjunct to risperidone for treatment of negative symptoms in patients with chronic schizophrenia. Psychopharmacology 2014;231:533-42.
256. Anand A, Charney DS, Oren DA et al. Attenuation of the neuropsychiatric effects of ketamine with lamotrigine: support for hyperglutamatergic effects of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists. Arch Gen Psychiatry 2000;57:270-6.
257. Tiihonen J, Wahlbeck K, Kiviniemi V. The efficacy of lamotrigine in clozapineresistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Schizophr Res 2009;109:10-4.
258. Mouchlianitis E, McCutcheon R, Howes OD. Brain-imaging studies of treatment- resistant schizophrenia: a systematic review. Lancet Psychiatry 2016;3:451-63.
259. Egerton A, Broberg BV, Van Haren N et al. Response to initial antipsychotic treatment in first episode psychosis is related to anterior cingulate glutamate levels: a multicentre 1H-MRS study (OPTiMiSE). Mol Psychiatry 2018;23: 2145-55.
260. Demjaha A, Egerton A, Murray RM et al. Antipsychotic treatment resistance in schizophrenia associated with elevated glutamate levels but normal dopamine function. Biol Psychiatry 2014;75:e11-3.
261. Mouchlianitis E, Bloomfield MAP, Law V et al. Treatment-resistant schizophrenia patients show elevated anterior cingulate cortex glutamate compared to treatment-responsive. Schizophr Bull 2016;42:744-52.
262. Kennedy JA, Israel O, Frenkel A et al. Super-resolution in PET imaging. IEEE Trans Med Imaging 2006;25:137-47.
263. Song T-A, Chowdhury SR, Yang F et al. Super-resolution PET imaging using convolutional neural networks. Submitted for publication.
264. McCutcheon R, Pillinger T, Mizuno Y et al. The efficacy and heterogeneity of antipsychotic response in schizophrenia: a meta-analysis. Mol Psychiatry (in press).
265. Javitt DC, Carter CS, Krystal JH et al. Utility of imaging-based biomarkers for glutamate-targeted drug development in psychotic disorders. JAMA Psychiatry 2018;75:11-9.
266. van den Heuvel MP, Scholtens LH, Kahn RS. Multiscale neuroscience of psychiatric disorders. Biol Psychiatry 2019;86:512-22.
267. Breakspear M. Dynamic models of large-scale brain activity. Nat Neurosci 2017;20:340-52.

DOI:10.1002/wps.20693

Competencia de género y promoción de la salud mental

La competencia cultural se construye desde la familia. Abarca actitudes y comportamientos del individuo, así como políticas organizacionales relacionadas con la consideración de la cultura en prácticas y servicios. Refleja valores sobre diversidad y derechos a un acceso equitativo a la asistencia, y habilidades para capacitar a personas, agencias y sistemas para trabajar eficazmente en situaciones culturalmente pluralistas.

La competencia de género es menos familiar. Comprende la capacidad de reconocer las actitudes y conductas discriminativas basadas en el género; el conocimiento de las políticas e iniciativas basadas en el género para mejorar la igualdad de oportunidades y resultados; y las acciones para contrarrestar estereotipos basados en el género a nivel de investigación, entornos de aprendizaje y práctica clínica. La competencia de género en la asistencia sanitaria favorece la equidad en los resultados de salud.

Los estereotipos son cualidades asignadas a grupos de personas en función de su género, grupo étnico, nacionalidad, orientación sexual u otros rasgos. Los estereotipos basados en el género son creencias y atribuciones fijas sobre características, capacidades y conductas basándose en el género sexual de una persona. Siempre son limitantes, incluso en lo que respecta a derechos y prerrogativas. Refuerzan la disparidad de privilegios y poder en las esferas privadas y públicas de la vida, e influyen en los intercambios cotidianos en las relaciones. Están automatizados y pueden integrarse en una sola palabra o en una frase descriptiva, y resultan dañinos cuando se utilizan para predecir, juzgar o comprender la conducta humana[1].

A nivel mundial, las mujeres soportan cargas más altas de trabajo y cuidados no remunerados, y sufren experiencias desproporcionadas de malos tratos en la infancia y violencia de género. Tienen menos acceso a las protecciones de la formación educativa, el trabajo generador de ingresos y la toma de decisiones económicas. Esto comporta riesgos para su salud mental a lo largo de la vida[2].

Los estereotipos basados en el género se revelan en actitudes y creencias sobre roles y responsabilidades de las mujeres, incluyendo trabajo, cuidados y generación de ingresos; y transgresiones violentas de sus derechos humanos en la práctica clínica, la investigación y en las iniciativas de salud pública.

Existen principios sobre el manejo y la prevención de la fatiga laboral en trabajos en los cuales hay horarios prolongados e irregulares, incluidos los trabajos por turnos. Se prescriben un número máximo de horas de trabajo, noches necesarias de reposo consecutivo para recuperarse de los turnos nocturnos e intervalos para dormir entre los turnos. Sin embargo, debido a los estereotipos de género, no hay requisitos de seguridad en el trabajo sobre la fatiga laboral cuando el lugar de trabajo es el hogar y el trabajo es atender a un bebé.

Smith y Ellwood[3] evaluaron el tiempo invertido en proporcionar cuidados y el disponible para el sueño entre madres de lactantes de tres meses de edad, utilizando un dispositivo de registro electrónico. En promedio, hubo 49 lactancias, cada una de unos 75 minutos de duración, y otras 70 ocasiones de cuidados/abrazos/calmar al bebé, durante cerca de 18 minutos cada vez, hasta un total de más de 82 horas de trabajo en cuidados por semana. El sueño de las madres fue en 18 ocasiones diferentes, y cada uno duró alrededor de 3 horas. Las experiencias son peores cuando el lactante llora inconsolablemente y se despierta a menudo. Entre las mujeres ingresadas en forma consecutiva en un centro residencial de parentalidad temprana para ayudarlas con sus bebés inquietos, un 80% tuvo un promedio inferior a 6/24 horas de sueño en la semana previa, y un 91% cumplió los criterios diagnósticos de fatiga clínicamente importante[4].

Las formas habituales en las que los profesionales clínicos indagan sobre estas experiencias son: ¿está trabajando?; ¿cuándo deja de trabajar?; ¿cuándo vuelve a trabajar?; ¿le ayuda su pareja? Los investigadores clasifican a las mujeres en dos grupos: las que trabajan y las que no trabajan fuera del hogar[5]. Esto revela estereotipos indicativos de que criar un lactante no es trabajo, no está socialmente valorado y es obligación de la mujer a la que los hombres ayudan. Las mujeres incorporan estos estereotipos generalizados, reflejados en las respuestas habituales de "no trabajo" o "solo soy madre".

La prevalencia varía entre los países, pero la violencia contra mujeres y niñas es un fenómeno universal. Las transgresiones violentas de los derechos humanos en mujeres comienzan antes del nacimiento y se producen a lo largo de la vida en entornos domésticos, institucionales y comunitarios. Abarcan, pero no están limitados a, feticidio femenino, abuso sexual de niñas, mutilación genital de mujeres, violencia relacionada con la dote, acoso sexual e intimidación en el trabajo, tráfico de personas y violencia de género. Son especialmente vulnerables las mujeres indígenas o miembros de grupos minoritarios étnicos o religiosos, que ocupan posiciones socioeconómicas bajas, o refugiadas o buscadoras de asilo[6]. Experimentar o ser testimonio de violencia interpersonal, sobre todo cuando ocurre dentro del hogar, siempre es perjudicial para la salud mental. La Organización Mundial de la Salud considera que la violencia es la principal causa de problemas de salud mental relacionados con el género entre las mujeres[7].

Durante la mayor parte del siglo XX, la violencia en contra de las mujeres recibió escasa atención de la investigación o reconocimiento por parte de profesionales clínicos y responsables políticos. Las primeras encuestas epidemiológicas sobre problemas de salud mental perinatal entre mujeres fueron publicadas en la década de los 60. Las dificultades en la relación con la pareja fueron más frecuentes entre el grupo con problemas de salud mental que en el grupo sin ellos, pero esto se conceptuó como que las mujeres estaban deprimidas, tenían dificultades en su rol biológico o consideraban a sus esposos como inútiles o indiferentes[8].

La primera revisión sistemática de evidencia sobre la relación entre violencia de género y problemas de salud mental perinatal fue publicada en 2013. La violencia experimentada durante el embarazo se asoció a un incremento de casi cinco veces de la depresión prenatal (cociente de probabilidades, OR=5, IC 95%: 4,04-6,17) y posnatal (OR=4,36; IC 95%: 2,93-6,48)[9]. La mayoría de los países, incluidas las naciones con altos ingresos y buenos recursos, no pudieron contribuir con datos a esta revisión porque no disponían de ellos.

Pese a esta evidencia, el tema predominante en la literatura contemporánea es que los problemas de salud mental en las mujeres son de causa biológica y tienen efectos adversos en sus parejas, hijos y familias. La interpretación alternativa de que sus problemas de salud mental podrían ser consecuencia de sus exposiciones al entorno sigue siendo infrecuente[5].

Las estrategias fundamentadas en el género para la promoción de la salud mental exigen el reconocimiento específico de riesgos basados en el género. Se basan en el reconocimiento franco de estereotipos de género y cómo estos influyen en las formas en que la investigación es conceptuada y diseñada, los datos son recolectados e interpretados, así como en el lenguaje que se utiliza en las visitas clínicas y en las recomendaciones sobre iniciativas para la promoción de la salud.

La competencia de género exige una consideración explícita e intencional de experiencias pasadas y predicamentos actuales dentro de contextos sociales y culturales. Por consiguiente, la competencia de género busca comprender y abordar experiencias de discriminación, violencia interpersonal y menosprecio, y contrarrestar creencias interiorizadas sobre roles, derechos y responsabilidades. Los investigadores, clínicos y profesionales de la salud pública que recomiendan estas estrategias e implementan estos enfoques pueden representar poderosos agentes para el cambio social.

Jane Fisher
School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, Australia

La autora está patrocinada por la Beca Finkel Professorial Fellowship financiada por la Finkel Foundation.

1. Heesacker M, Wester SR, Vogel DL et al. J Couns Psychol 1999;46:483-95.
2. Fisher J, Herrman H, Cabral de Mello M et al. In: Patel V, Cohen A, Minas H (eds). Global mental health: principles and practice. New York: Oxford University Press, 2013:354-84.
3. Smith J, Ellwood M. Where does a mother's day go? Preliminary estimates from the Australian Time Use Survey of New Mothers. Canberra: Australian National University Australian Centre for Economic Research on Health, 2006.
4. Fisher JRW, Feekery CJ, Rowe-Murray HJ. J Paediatr Child Health 2002; 38:140-5.
5. Fisher J, Rowe H, Wynter K et al. BMJ Open 2016;6:e009396.
6. Rees SJ, Fisher JR, Steel Z et al. JAMA Netw Open 2019;2:e193442.
7. Fisher J, Cabral de Mello M. In: Lindert J (ed). Violence and mental health. New York: Springer, 2015:133-52.
8. Pitt B. Br J Psychiatry 1968;114:1325-35.
9. Howard LM, Oram S, Galley H et al. PLoS Med 2013;10:e1001452.

DOI:10.1002/wps.20694

(Fisher J. Gender competence and mental health promotion. World Psychiatry 2020;19:34-35)

Participación de minorías étnicas en la atención psiquiátrica

Las discrepancias en la asistencia psiquiátrica para grupos de minorías étnicas representan un importante problema de salud pública, que se podría resolver al menos parcialmente. Aquí describimos brevemente enseñanzas aprendidas sobre cómo lograr la participación de estos pacientes en la clínica, sobre todo cuando no se comparten identidades sociales entre paciente y profesional clínico, lo que puede dar lugar a incomodidad o desconfianza.

Las enseñanzas tienen como propósito aumentar la iniciación en la atención, prevenir la suspensión prematura del tratamiento y ofrecer procedimientos centrados en el paciente. Reconocemos que estas recomendaciones podrían aplicarse potencialmente a todos los pacientes, pero proponemos que pueden ser particularmente beneficiosas para lograr la participación de grupos de minorías étnicas, en quienes la desventaja social y económica puede amplificar diferencias de identidad social entre paciente y profesional clínico.

En múltiples estudios se ha observado que las minorías étnicas tienen menos probabilidades de iniciar, continuar o completar los tratamientos de salud mental y farmacológicos, o cumplir las pautas recomendadas[1,2]. El incumplimiento del tratamiento por parte de los pacientes puede deberse en parte a la falta de capacitación del profesional clínico para ayudar a establecer puentes entre identidades sociales cuando estas son discordantes en lo que respecta a la posición social percibida.

La posición social, en este contexto, se define como una jerarquía étnica, económica o política que pacientes y profesionales clínicos por separado experimentan sistemáticamente en función de sus características objetivas (es decir, edad, género, formación educativa, ingresos y ocupación) y de sus percepciones sobre cómo otros los evalúan, aceptan o clasifican.

Las diferencias en la posición social percibida entre paciente y profesional clínico podrían aumentar el prejuicio y el sesgo y disminuir el reconocimiento de emociones cuando el profesional clínico no puede apreciar la perspectiva del paciente[3]. Por consiguiente, nuestra primera enseñanza es utilizar estrategias para superar las jerarquías de posición asociadas a atribuciones de grupo no justificadas, a suposiciones preestablecidas, y al desequilibrio del poder relacional que caracteriza a la interacción paciente-profesional clínico[4].

La toma de decisiones compartida en el encuentro clínico, reequilibra el poder y favorece un diálogo colaborativo entre profesional clínico y paciente[5]; uno en el que el paciente ofrece el conocimiento de su enfermedad y el profesional clínico aporta el conocimiento del diagnóstico y del tratamiento. La toma de decisiones compartida incluye negociaciones hacia una agenda compartida para la sesión ("¿qué sería útil que comentáramos?"), la participación del paciente en las decisiones sobre tratamiento, y discusiones sobre las opciones y recomendaciones terapéuticas[6].

La principal estrategia para conseguir una verdadera toma de decisiones compartida es asesorar a los profesionales clínicos para fomentar la autoeficacia del paciente, reflexionar sobre las opciones expresadas por el paciente, y ayudarle a ponderar los pros y los contras de sus opciones. La dinámica profesional clínico–paciente se modifica y el profesional clínico pasa de director a asistente o facilitador. Instamos a los profesionales clínicos a utilizar un lenguaje colaborativo ("nosotros", "a nosotros", "trabajemos juntos sobre este problema", "podríamos intentar esto") y evitar la dominancia verbal (es decir, cuando el profesional clínico o el paciente expresan un monólogo en vez de compartir un diálogo igualitario) para transmitir responsabilidad y poder compartidos en la relación.

Al comentar las decisiones sobre el tratamiento o las interpretaciones de comportamientos o eventos, los profesionales clínicos han de reconocer que presentar sus opiniones con certeza o transmitir afirmaciones médicas factuales puede desempoderar a los pacientes. Por consiguiente, los profesionales clínicos han de expresar sus ideas con humildad ("tal vez otra manera podría ser..."; "no sé si estoy en lo correcto sobre esto, pero otra posibilidad..."). Esto permite a los pacientes aceptar, rechazar o modificar las ideas del profesional clínico, mientras este se mantiene receptivo a la perspectiva del paciente.

Nuestra segunda enseñanza es centrar los objetivos del tratamiento en lo que es importante para el paciente, basándose en sus inquietudes expresadas[7] ("¿cómo entiende su problema?", "¿qué

representa este problema para usted?", "¿qué considera que está causando este problema?"). En estudios con poblaciones minoritarias étnicas, comenzamos cada sesión preguntando a los pacientes en qué se quieren centrar, de manera que el contenido de la sesión, incluyendo ejercicios y fortalecimiento de habilidades, se ajusta a las inquietudes inmediatas de los pacientes.

Utilizar el lenguaje de un paciente para enmarcar el problema ayuda, tanto al profesional clínico como al paciente, a experimentar el problema a través de los ojos de este. Por ejemplo, cuando un paciente afirma que se siente incómodo cuando utiliza drogas, el profesional clínico le recuerda que previamente ha afirmado que las drogas le ayudan a sentirse seguro y estable, y reenmarca su uso de drogas como una herramienta de afrontamiento potencialmente poco saludable cuando se abordan circunstancias difíciles.

En los procedimientos psiquiátricos pediátricos, un error que puede impedir centrarse en las inquietudes del paciente, es concentrarse en jerarquías generacionales, o preguntar solo a los padres cómo ven el problema, ignorando la perspectiva del niño. Los profesionales clínicos deben abordar directamente a los niños y preguntarles acerca de sus preocupaciones. Esta estrategia busca compartir un punto de vista común del problema, dirigido desde la experiencia del paciente.

Nuestra tercera enseñanza para los profesionales clínicos es que estén dispuestos a explicar a los pacientes quiénes son, compartir con sus pacientes algo de su identidad social, y pedirles a los pacientes que hagan lo mismo. Durante el encuentro, por ejemplo, el profesional clínico puede compartir algo que le guste hacer o en lo que soñaba cuando se mudó a Estados Unidos. A su vez, el profesional clínico puede hacer al paciente preguntas para reforzar la importancia de la identidad social del paciente (¿"quiere hablar sobre sus tatuajes y lo que representan, como comentó previamente"?).

Estos intercambios pueden facilitar el aprendizaje sobre aspectos culturales, interpersonales y sociales de los pacientes, y orientar sobre los mecanismos que pueden ayudar a vislumbrar cómo comprenden sus problemas y cuáles podrían ser soluciones aceptables. Estas estrategias también ayudan a los profesionales clínicos a evitar errores de atribución y a generar confianza basada en una comprensión conjunta de lo que podrían significar palabras, conductas o acciones.

Reconocemos que los obstáculos para la participación de las poblaciones minoritarias en la asistencia psiquiátrica, así como para el profesional clínico que les trata, pueden ser de actitud o estructurales. Son barreras que exigen esfuerzos cognitivos sustanciales por parte de los profesionales clínicos para superarlas, y que requieren visitas más prolongadas en entornos con recursos deficientes, precisamente donde más se atiende a estas poblaciones. Algunas barreras de actitud que interfieren en la participación son el estigma, el sesgo, el prejuicio, y la discriminación racial/étnica[1,2,8].

Algunas barreras estructurales que también podrían influir sobre la participación son los obstáculos lingüísticos en la comunicación, el limitado tiempo disponible para la asistencia, y la calidad deficiente de los servicios[1,2,8]. Asimismo, factores individuales (como posición socioeconómica, autoeficacia, lecturas sobre salud), factores organizacionales (como normativas y procedimientos), y factores sociales (como normas sociales y de la comunidad), interaccionan para influir en la participación en los servicios[9]. Las iniciativas para mejorar la participación en la asistencia psiquiátrica deben dirigirse tanto hacia las barreras de actitud como a las estructurales.

Los profesionales clínicos pueden adoptar estas recomendaciones de participación en sus consultas individuales, pero se necesitan cambios sistémicos para consolidar estas estrategias en los entornos de asistencia psiquiátrica. Los cambios sistémicos incluyen incorporar actividades de participación en los protocolos de capacitación del profesional clínico y del tratamiento; ofrecer modos flexibles de prestación de servicios (por ejemplo, por teléfono o en contextos no clínicos); e integrar la gestión de la asistencia psiquiát rica para abordar factores sociales que determinan la salud.

La participación de pacientes de minorías étnicas exige que los profesionales clínicos construyan el encuentro clínico con una colaboración igualitaria que aborde las necesidades de los pacientes, empodere su toma de decisiones y refuerce su voz en el tratamiento.

Margarita Alegria[1], Irene Falgas-Bague[1], Hiu-fai Fong[2]
[1]Disparities Research Unit, Harvard Medical School, Department of Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA; [2]Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

1. Chartier K, Caetano R. Alcohol Res Health 2010;33:152-60.
2. Derr AS. Psychiatr Serv 2016;67:265-74.
3. Galinsky AD, Magee JC, Inesi ME et al. Psychol Sci 2006;17:1068-74.
4. Keltner D, Gruenfeld DH, Anderson C. Psychol Rev 2003;110:265-84.
5. Durand M-A, Carpenter L, Dolan H et al. PLoS One 2014;9:e94670.
6. Alegria M, Polo A, Gao S et al. Med Care 2008;46:247-56.
7. Thornton RLJ, Powe NR, Roter D et al. Patient Educ Couns 2011;85:e201-8.
8. Cabral RR, Smith TB. J Couns Psychol 2011;58:537-54.
9. Carman KL, Dardess P, Maurer M et al. Health Aff 2013;32:223-31.

DOI:10.1002/wps.20695

(Alegria M, Falgas-Bague I, Fong H. Engagement of ethnic minorities in mental health care. World Psychiatry 2020;19:35-36)

Aprovechamiento de la asistencia colaborativa para mejorar el acceso a la atención psiquiátrica a nivel global

En la mayor parte del mundo, no hay suficientes profesionales de la salud mental para cubrir la demanda. Los psiquiatras con experiencia crítica en el tratamiento de pacientes con enfermedades mentales graves, el diagnóstico de multimorbilidad compleja y la prescripción de medicamentos, son particularmente escasos. Al igual que muchas otras desigualdades relacionadas con la salud, esta escasez es desproporcionalmente acentuada en los entornos de más bajos ingresos, rurales y con pocos recursos. Para poner el problema en perspectiva, los países con altos ingresos tienen más de cien veces más psiquiatras que los países con bajos ingresos[1].

La percepción creciente de la necesidad pendiente de servicios de salud mental a nivel global ha dado lugar a una serie de esfuerzos para extender el "alcance" de los psiquiatras fomentando asociaciones con otros profesionales sanitarios, principalmente en atención primaria. Hay un rico historial de implementación y evaluación de dichos modelos, que a menudo se denominan colectivamente "integración de la salud mental", "integración de la salud conductual" o simplemente "atención integrada".

Algunas estrategias para la integración se centran en la coordinación y comunicación entre psiquiatras y proveedores de atención

primaria (atención coordinada), mientras que otras co-localizan físicamente ambas profesiones en el mismo espacio (asistencia co-localizada). Otros modelos resaltan los principios de salud en la población, e incluyen comunicación y coordinación sistemática entre un equipo de proveedores que trabajan en equipo para abordar todas las necesidades de asistencia sanitaria de cada paciente (atención completamente integrada).

Uno de estos modelos, la atención colaborativa, aprovecha el compartir tareas y servicios de un equipo de profesionales para administrar tratamiento centrado en la persona y basado en la evidencia para problemas de salud mental comunes, como depresión y ansiedad, en centros de atención primaria.

En concreto, la asistencia colaborativa recurre a un coordinador de salud conductual capacitado para que lleve a cabo evaluaciones, recogida de datos mediante instrumentos de detección comunes como el Cuestionario de Salud del Paciente-9 (PHQ-9), y proporcione intervenciones psicológicas breves basadas en la evidencia, como entrevistas motivacionales, activación conductual o tratamiento para la resolución de problemas. Estos coordinadores de salud también apoyan la gestión longitudinal de la medicación psiquiátrica prescrita por los médicos de atención primaria, bajo la guía de un consultor psiquiátrico designado, que puede estar ubicado *in situ* o en otra parte y conectarse a través de tecnologías de telesalud.

En los programas de asistencia colaborativa basados en la evidencia, los resultados clínicos se siguen mediante registro electrónico, y los coordinadores sanitarios mantienen un contacto periódico con los pacientes para asegurarse de que nadie quede al margen. Durante las sesiones periódicas de revisión de casos, el psiquiatra consultor y el coordinador sanitario revisan el grupo de pacientes, centrándose en los que presentan dificultades diagnósticas o no están mejorando con el tratamiento como se esperaba. Los psiquiatras consultores realizan recomendaciones diagnósticas y terapéuticas al coordinador sanitario, que trabaja con los médicos de atención primaria del paciente para implementar esas recomendaciones. Los pacientes que no mejoran pueden derivarse para evaluación psiquiátrica personal o virtual, o hacia otros servicios de salud mental especializados, médicos o sociales, en función de las indicaciones clínicas. El equipo de asistencia colaborativa se comunica con el médico de atención primaria con regularidad, para proporcionar actualizaciones sobre los avances del tratamiento y hacer los ajustes que sean necesarios en el plan de tratamiento.

Aunque originalmente se estudió para la depresión en atención primaria[2], la asistencia colaborativa ha sido evaluada desde entonces en más de 80 estudios aleatorizados controlados (principalmente en Estados Unidos y en otros países con altos ingresos) para diversos problemas de salud mental frecuentes[3,4], habiendo demostrado la gran mayoría de los estudios que es superior al tratamiento habitual.

De acuerdo con el Centro Avanzado de Soluciones Integradas para la Salud Mental (AIMS) de la Universidad de Washington, la asistencia colaborativa basada en la evidencia incluye cinco principios centrales: asistencia del equipo centrada en el paciente, asistencia basada en la población, tratamiento del paciente basado en mediciones, asistencia basada en la evidencia y atención responsable[5]. Además de su aplicación en contextos experimentales bien controlados, los programas de asistencia colaborativa que siguen estos principios centrales se han adoptado satisfactoriamente en numerosos entornos en todo el mundo, incluyendo países de menor renta y lugares con difícil acceso a especialistas de salud mental locales[6].

Aunque el modelo de asistencia colaborativa es muy eficaz y sólido en diferentes entornos de atención sanitaria, no está exento de dificultades relacionadas con la implementación y la sostenibilidad. Al igual que otras intervenciones de servicios sanitarios que se estudian inicialmente en contextos con recursos adecuados y muy controlados, puede experimentar un "descenso de voltaje" sustancial cuando se implementa en contextos de la vida real sin mucha atención a la fidelidad ni a los principios centrales anteriormente descritos.

Un número cada vez mayor de estudios publicados se ha centrado específicamente en la aplicación de la asistencia colaborativa en países con ingresos bajos y medianos, y estudios recientes han resaltado gran cantidad de obstáculos, como falta de recursos tecnológicos o de fuentes fiables de electricidad, insuficiente coordinación entre el gobierno y el sistema de salud, estigmatización de la salud mental, escasez de trabajadores cualificados, convencimiento inadecuado de líderes locales, falta de acceso a medicamentos, y dificultades para la financiación[7,8]. La implementación satisfactoria de la asistencia colaborativa requiere un sistema de atención primaria organizado que pueda, no solo abordar problemas médicos agudos, sino también proporcionar asistencia continuada ante problemas de salud crónicos o recurrentes.

No obstante las dificultades, la asistencia colaborativa sigue siendo una de las estrategias mejor estudiadas y más eficaces para mejorar el acceso a la asistencia psiquiátrica en todo el mundo. En varios estudios recientes se han identificado estrategias para superar las barreras frecuentes a la implementación y sostenibilidad, como la movilización y el aprovechamiento de recursos existentes de la comunidad, el compromiso con defensores globales, y el modelo de integración de salud mental como un camino para mejorar el sistema de asistencia sanitaria en general.[8]

Varios estudios han demostrado la factibilidad de proporcionar asistencia psiquiátrica basada en la población utilizando estos modelos en países con bajos y medianos ingresos, entre ellos, el Programa para Mejorar la Asistencia a la Salud Mental (PRIME) y los Sistemas Emergentes para la Salud Mental en Países con Bajos y Medianos Ingresos (EMERALD) en zonas de África y Asia[9].

En resumen, la asistencia colaborativa es un modelo basado ampliamente en la evidencia para el tratamiento de los problemas de salud mental comunes en diversos contextos de atención primaria. Debido a la gran escasez de psiquiatras a nivel mundial, hay un interés creciente en alternativas para "aprovechar" los escasos recursos y llevar la experiencia psiquiátrica a los lugares donde más se necesita. Aunque la mayor parte de los estudios de asistencia colaborativa hasta la fecha se han llevado a cabo en países de renta elevada, un conjunto emergente de estudios publicados indica que los obstáculos frecuentes pueden superarse y que este enfoque puede adaptarse satisfactoriamente y ponerse en práctica en entornos de recursos más bajos.

Jürgen Unützer[1], Andrew D. Carlo[1], Pamela Y. Collins[1,2]
[1]Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, and [2]Department of Global Health, University of Washington, Washington, WA, USA

1. World Health Organization. Mental health atlas 2017. Geneva: World Health Organization, 2018.
2. Unützer J, Katon W, Callahan CM et al. JAMA 2002;288:2836-45.
3. Archer J, Bower P, Gilbody S et al. Chichester: Wiley, 2012:2-4.
4. Thota AB, Sipe TA, Byard GJ et al. Am J Prev Med 2012;42:525-38.
5. AIMS Center. Principles of collaborative care. https://aims.uw.edu.
6. Patel V, Belkin GS, Chockalingam A et al. PLoS Med 2013;10:e1001448.
7. Thornicroft G, Ahuja S, Barber S et al. Lancet Psychiatry 2019;6:174-86.
8. Acharya B, Ekstrand M, Rimal P et al. Psychiatr Serv 2017;68:870-2.
9. Lund C, Tomlinson M, Patel V. Br J Psychiatry 2016;208(Suppl. 56):s1-3.

DOI :10.1002/wps.20696

(Unützer J, Carlo AD, Collins PY. Leveraging collaborative care to improve access to mental health care on a global scale. World Psychiatry 2020;19:36-37)

El papel de las nuevas tecnologías en el seguimiento de la evolución de la psicopatología y la prestación de atención basada en mediciones en los jóvenes

Dos de las innovaciones más importantes en psiquiatría clínica durante la última década han sido el despliegue de servicios de intervención precoz enfocados a los jóvenes y el desarrollo de un modelo de estadificación clínica para la atención clínica y la investigación fisiopatológica[1,2]. En conjunto, involucran a jóvenes en la atención clínica activa, promueven estrategias de prevención secundaria y proporcionan la plataforma para una investigación clínica más detallada.

Estos avances responden directamente a la epidemiología, es decir, la mayoría de síndromes psicóticos y del estado de ánimo tienen su inicio en la adolescencia y están asociados a deterioro social y educativo y a otras conductas de riesgo (especialmente pensamientos y conductas suicidas, así como abuso de alcohol y de otras sustancias)[3].

Los críticos de estas innovaciones proactivas alertan de posibles efectos adversos, entre ellos la asignación prematura de diagnósticos específicos, la exposición no justificada a medicamentos y el despliegue inadecuado de recursos de salud especializados. La verdadera utilidad de estos avances solo puede determinarse mediante la evaluación longitudinal detallada de los resultados clínicos, sociales y laborales relevantes[4]. Para los individuos más afectados, familias y cuidadores, esto significa un compromiso por parte de las organizaciones de servicio con asociaciones serias a largo plazo en las que se recojan los datos relevantes.

Para llevar a cabo análisis significativos, necesitamos el seguimiento detallado de datos durante un periodo de 5-15 años posterior al inicio (es decir, desde la adolescencia hasta los 30 años de edad). También necesitamos vincular los datos de múltiples informantes (individuos, familiares y cuidadores, profesionales clínicos, así como organizaciones relacionadas con el cuidado de la salud y aspectos sociales, educativos y laborales).

Los métodos de recolección de datos exigen estrategias muy personalizadas y flexibles, de manera que se consiga el máximo de datos no solo en puntos clave de transición biológica y social, sino también cuando una persona joven resulta expuesta a un nuevo factor de riesgo importante, experimenta un deterioro significativo o recibe una intervención eficaz.

Anteriormente, dicha investigación longitudinal receptiva, así como la práctica clínica innovadora, dependían en gran medida de estudios de cohortes confinados a centros clínicos altamente especializados. Además, estos estudios requerían grandes inversiones en personal de investigación capacitado, pero por lo general ofrecían solo un número limitado de entrada de datos sobre el curso de la enfermedad. Estos métodos tradicionales luchan por proporcionar datos suficientes para el tipo de ejercicios de modelado que ahora se requieren para describir las múltiples trayectorias posibles durante este período clave de desarrollo[5].

Entonces, en el siglo XXI, ¿es posible mejorar la calidad de servicios de salud tan fundamentales[4,6] y llevar a cabo una investigación clínica y fisiopatológica esencial a escala? Con las herramientas de tecnología digital disponibles actualmente, la respuesta puede ser "sí"[6]. Es decir, es posible acceder a infraestructura digital, combinada con sistemas de seguridad y privacidad y modelos éticos, para llevar a cabo una mejor atención y una investigación a más largo plazo.

Las tecnologías digitales personales pueden recabar datos subjetivos y objetivos de personas jóvenes con regularidad, incluir información complementaria de familias y cuidadores, y vincularse a sistemas de información de salud inteligentes. Hemos demostrado que, cuando estas herramientas son diseñadas en conjunto con personas jóvenes, y se implementan en asociaciones con una base ética genuina, pueden llevar a cabo una extensa captación en grupos de población relevantes[6].

En nuestro propio trabajo clínico, hemos resaltado el poder de tales enfoques basados en tecnología para hacer seguimiento a múltiples dimensiones (como tipo de enfermedad, fase y evolución; función social y laboral; pensamientos y conductas suicidas; salud física; consumo de alcohol y de otras sustancias) al mismo tiempo[4]. Vincular el seguimiento clínico a tecnologías personales móviles que reúnen datos objetivos adicionales, añade profundidad a estas estrategias[7,8].

Así pues, por primera vez, podemos realizar seguimiento –en tiempo real, con gran detalle y a escala– de trastornos mentales emergentes en personas jóvenes. Las poblaciones de gran interés pueden incluir las que buscan atención sanitaria, así como las que están en "riesgo" (debido a exposición a factores de riesgo genéticos, familiares o ambientales conocidos). Se pueden controlar de manera directa los patrones cambiantes de síntomas relevantes, grupos de síndromes, conductas vinculadas (como consumo de alcohol o sustancias; conductas de autolesión o suicidas) o marcadores fisiológicos (como patrones de actividad motora en 24 horas)[8]. Estos patrones en cohortes "en riesgo", o que ya no están bien, pueden entonces compararse con jóvenes normales que están atravesando el mismo periodo de desarrollo.

Los datos derivados de tales esfuerzos presentan grandes oportunidades para ir más allá de los enfoques simplistas o de diagnóstico en silos que han caracterizado muchos estudios anteriores de cohortes orientados al ámbito clínico o sobre la población en general. Cuando se combinan con otras estrategias poderosas de diseño (como estudios genéticos, longitudinales de gemelos, familiares, de intervención clínica o evaluación neurobiológica concomitante), así como con nuevos enfoques analíticos de datos[5], es probable que podamos avanzar más allá de nuestros actuales esfuerzos de descripción general y de trazar caminos mucho más claros hacia el inicio y curso de los principales síndromes psicóticos y del estado del ánimo.

En nuestros sistemas, este proceso de adquisición de datos personales (y cualquier transferencia posterior a un tercero o consolidación en cualquier otra serie de datos desidentificados) está controlado por la persona joven. Sin embargo, con permisos apropiados, puede integrarse dentro de sistemas de salud inteligentes. La ventaja real de esto es proporcionar la base técnica para una atención genuina y basada en mediciones en tiempo real. Cuando cada nueva decisión de atención se toma en colaboración, y sobre una base de datos compartidos y altamente personalizados, puede conseguirse el potencial para mejorar los resultados clínicos y funcionales a largo plazo. Además, la participación constante de jóvenes en estos ejercicios de adquisición de datos mejora considerablemente cuando nos centramos, primeramente, en proporcionar una atención óptima y, en segundo lugar, en profundizar sobre nuestra comprensión de estas trayectorias de enfermedades complejas.

Estas actividades no solo pueden realizarse a escala, sino que también se pueden implementar en una amplia gama de contextos. Es importante destacar que las tecnologías digitales no son simplemente una herramienta de lujo de jóvenes ricos en países desarrollados. Puesto que la infraestructura de telecomunicación ha pasado a ser un componente esencial del desarrollo económico y social de muchas economías, rápidamente se están convirtiendo en parte de la vida cotidiana en casi todas las regiones del mundo. Tal y como ha reconocido el Foro Económico Mundial[9], siempre que se aborden los principales desafíos éticos, de equidad y privacidad, son las herramientas que más probablemente llevarán la asistencia psiquiátrica eficaz, no solo a personas jóvenes durante el periodo de inicio máximo de las enfermedades mentales, sino también más rápidamente a los 8.000 millones de personas del mundo.

Ian B. Hickie
Brain and Mind Centre, Faculty of Medicine and Health, University of Sydney Central Clinical School, Sydney, Australia

1. McGorry PD, Goldstone SD, Parker AG et al. Lancet Psychiatry 2014;1:559-68.
2. McGorry PD, Hartmann JA, Spooner R et al. World Psychiatry 2018;17:133-42.
3. Merikangas KR, He JP, Burstein M et al. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2010;49:980-9.
4. Hickie IB, Scott EM, Cross SP et al. Med J Aust 2019;211(Suppl. 9):S4-11.
5. Nelson B, McGorry PD, Wichers M et al. JAMA Psychiatry 2017;74:528-34.
6. Hickie IB, Davenport TA, Burns JM et al. Med J Aust 2019;211:S3-39.
7. Insel TR. World Psychiatry 2018;17:276-7.
8. Merikangas KR, Swendsen J, Hickie IB et al. JAMA Psychiatry 2019;76:190-8.
9. World Economic Forum. Empowering 8 billion minds. Enabling better mental health for all via the ethical adoption of technologies. Geneva: World Economic Forum, 2019.

DOI:10.1002/wps.20697

(Hickie IB. The role of new technologies in monitoring the evolution of psychopathology and providing measurement-based care in young people. World Psychiatry 2020;19:38-39)

La búsqueda de la eutimia

Giovanni A. Fava[1], Jenny Guidi[2]

[1]Department of Psychiatry, University at Buffalo, State University of New York, Buffalo, NY, USA; [2]Department of Psychology, University of Bologna, Bologna, Italy

Los psiquiatras suelen considerar, en su criterio clínico, las características positivas manifestadas por un paciente, pero las estrategias de evaluación y tratamiento actuales se inclinan al lado de la disfunción psicológica. La eutimia es un constructo transdiagnóstico que se refiere a la presencia de afectos positivos y bienestar psíquico; es decir, equilibrio e integración de fuerzas físicas (flexibilidad), una perspectiva unificadora de la vida que guía acciones y sentimientos para conformar el futuro en consonancia (consistencia), y resistencia al estrés (resiliencia y tolerancia a la ansiedad o frustración). Cada vez se dispone de más evidencia que indica que la evaluación de la eutimia y sus componentes tiene implicaciones clínicas importantes. Pueden incluirse instrumentos específicos (entrevistas clínicas y cuestionarios) en una estrategia de evaluación clinimétrica que abarque macroanálisis y estadificación. La búsqueda de la eutimia no puede concebirse como una intervención terapéutica para trastornos mentales específicos, sino como una estrategia transdiagnóstica que se ha de incorporar en un plan terapéutico individualizado. Se han desarrollado y validado, en estudios clínicos aleatorizados controlados, una serie de técnicas psicoterapéuticas que pretenden mejorar los afectos positivos y el bienestar psicológico (como la terapia para el bienestar, la terapia cognitiva basada en el mindfulness, y la terapia de aceptación y compromiso). Los hallazgos indican que el florecimiento y la resiliencia pueden promoverse mediante intervenciones específicas que dan lugar a una evaluación positiva de uno mismo, un sentido de crecimiento y desarrollo continuo, la creencia de que la vida tiene propósito y sentido, la satisfacción con las relaciones de uno con los demás, la capacidad para gestionar eficazmente la vida propia, y un sentido de autodeterminación.

Palabras clave: *Eutimia, bienestar psicológico, resiliencia, salud mental, clinimétrica, psicología positiva, terapia para el bienestar, terapia cognitiva basada en el mindfulness, terapia de aceptación y compromiso*

(Fava GA, Guidi J. The pursuit of euthymia. World Psychiatry 2020;19:40-50)

Hace unos 60 años, M. Jahoda publicó un extraordinario libro sobre salud mental positiva[1]. Negó que "el concepto de salud mental pueda definirse útilmente identificándolo con la ausencia de enfermedad. En consecuencia, parecería más fructífero abordar el concepto de salud mental en su connotación más positiva; señalando, no obstante, que la ausencia de enfermedad puede constituir un criterio necesario, pero no suficiente, para la salud mental"[1].

Esbozó criterios para la salud mental positiva: autonomía (regulación de la conducta desde el fuero interno), dominio del entorno, interacciones satisfactorias con otras personas y el medio, estilo del individuo y grado de crecimiento, desarrollo o autoactualización, y actitudes del individuo hacia sí mismo (autopercepción/aceptación). El libro indicaba que la investigación en salud mental estaba espectacularmente inclinada al lado de la disfunción psicológica[1].

Pasó mucho tiempo antes que se empezara a corregir tal desequilibrio, como resultado de varios avances convergentes que tuvieron lugar a finales de la década de 1990.

Primeramente, C. Ryff[2] introdujo un método para la evaluación de las dimensiones psicológicas de Jahoda con base en las escalas autoadministradas de Bienestar psicológico (PWB). Este cuestionario reveló que la enfermedad (por ejemplo, trastorno depresivo mayor) y el bienestar eran dimensiones independientes, aunque interrelacionadas[3,4]. Esto significa que algunos individuos podrían tener altos grados de malestar y bienestar, mientras que otros podrían tener trastornos mentales importantes y bienestar psíquico insatisfactorio, y todavía otros individuos podrían no tener trastornos mentales importantes y sí altos grados de bienestar psíquico.

Además, la ingenua conceptualización de bienestar y malestar como mutuamente excluyentes (es decir, el bienestar es la falta de malestar y debería ser resultado de la eliminación del malestar) fue cuestionada por investigación clínica. Pacientes con diversos trastornos mentales, juzgados en remisión según los síntomas, todavía presentaban alteraciones del bienestar psíquico en comparación con sujetos de control sanos[5,6].

En segundo lugar, las alteraciones del bienestar psíquico resultaron ser un factor de riesgo sustancial para la aparición y recidiva de trastornos mentales, como la depresión[7,8]. Por consiguiente, el bienestar psíquico debe incorporarse en la definición de recuperación[9]. Ha habido un reconocimiento creciente de que las intervenciones que rescatan a la persona del funcionamiento negativo pueden no implicar un restablecimiento completo, sino el logro de una postura neutra[9]. Jahoda[1] había postulado que se puede alcanzar una recuperación completa únicamente a través de intervenciones que faciliten el progreso hacia la recuperación o intensificación del bienestar psíquico.

Un tercer avance convergente se produjo a medida que el concepto de salud mental positiva se volvió objetivo de un número creciente de investigación[10]. Sus dominios eran muy amplios, como la presencia de múltiples fortalezas humanas (más que la ausencia de debilidades), tales como madurez, dominio de emociones positivas, bienestar subjetivo y resiliencia[10].

Sin embargo, probablemente la aportación más sólida a la consideración del bienestar psíquico provino del movimiento de la psicología positiva iniciado por la American Psychological Association en el año 2000[11], que tuvo una enorme repercusión en la psicología y en la sociedad en general en un periodo muy breve. Se acredita al movimiento el haber transmitido el mensaje de que la psicología debe considerar lo positivo tanto como lo negativo, un aspecto que se extendió mucho más tarde a la psiquiatría[12]. No obstante, este movimiento atrajo considerables críticas[13,14]. La psicología positiva se desarrolló fuera del campo clínico y, no es de sorprender que su enfoque sobresimplificado (felicidad y optimismo, cuanto más mejor) probablemente chocara con las complejidades de la realidad clínica[13,14].

Pese a estos avances, la consideración del bienestar psíquico ha tenido un impacto limitado hasta ahora en la práctica general. El objetivo de este análisis es ilustrar que la atención clínica al bienestar psíquico exige un modelo integrativo, que pueda incorporarse bajo el concepto de eutimia[15],

así como estrategias de evaluación y tratamiento específicas. Tal enfoque puede desvelar perspectivas innovadoras y prometedoras, tanto en el ámbito clínico como en el preventivo.

EUTIMIA COMO UN MODELO INTEGRATIVO

En 1991, Garamoni et al[16] sugirieron que el funcionamiento sano se caracteriza por un equilibrio óptimo de cogniciones y afectos positivos y negativos, y que la psicopatología viene marcada por desviaciones de este equilibrio. El tratamiento de síntomas psiquiátricos puede inducir a un mejor bienestar y, de hecho, se observó que las escalas que describen el bienestar eran más sensibles a los efectos de la medicación que las que describen los síntomas[17]. A su vez, los cambios en el bienestar pueden afectar la intensidad de la sintomatología[18,19].

Los grados excesivamente elevados de emociones positivas también pueden ser perjudiciales[13], y están más conectados con trastornos mentales y alteración del funcionamiento que con el bienestar psíquico.

El bienestar equilibrado óptimo puede ser diferente de una persona a otra, en función de factores como rasgos de la personalidad, roles sociales, contexto cultural y social. En la Tabla 1 se presenta la naturaleza bipolar de las dimensiones de Jahoda-Ryff[20]. La evaluación de las cogniciones y afectos positivos, por tanto, debe ocurrir en el contexto de un modelo integrativo, que puede ser proporcionado por el concepto de eutimia.

Este término tiene origen griego y es resultado de la combinación de eu, bien, y thymos, alma. Sin embargo, este último elemento abarca cuatro significados diferentes: energía vital, sentimientos y pasiones; voluntad, deseo e inclinación; pensamiento e inteligencia. Resulta interesante que el verbo correspondiente (euthymeo) significa "ser feliz, con buen espíritu" y "hago felices a otras personas", "tranquilizo y aliento".

La definición de eutimia generalmente se atribuye a Demócrito: uno está satisfecho con lo que está presente y disponible, sin tomar muy en cuenta las personas que son envidiadas y admiradas, y observando las vidas de los que sufren y a la vez soportan[21]. Es un estado de satisfacción apacible, un equilibrio de emociones que vence temores.

El filósofo latino Séneca tradujo el término griego eutimia por tranquilitas animi (un estado de calma interna y satisfacción) y lo relacionó con el bienestar psíquico como un proceso de aprendizaje. La felicidad no lo es todo, y lo que se requiere es felicitatis intellectus, darse cuenta del bienestar. Plutarco, que intentó una síntesis de las culturas griega y latina, criticó que el concepto de eutimia implicaba desprendimiento de los sucesos actuales, según lo describió Epicuro, y subrayó el potencial de aprendizaje de las alteraciones anímicas y de las situaciones adversas de la vida.

En la literatura psiquiátrica, el término eutimia esencialmente denota la falta de malestar importante. Cuando un paciente, en el curso longitudinal de alteraciones del estado de ánimo, ya no alcanza el umbral para un trastorno como la depresión o la manía, basándose en criterios diagnósticos o mediante umbrales en las escalas de evaluación, a menudo se le etiqueta de eutímico. Los pacientes con trastorno bipolar pasan casi la mitad de su tiempo en depresión, manía o estados mixtos[22]. Los periodos restantes se definen como eutímicos[23-27]. Sin embargo, se registraron considerables fluctuaciones del malestar psíquico en estudios con diseños longitudinales, sugiriendo que la enfermedad todavía está activa en esos periodos ulteriores, aun cuando pueda variar su intensidad[28]. En consecuencia, es

Tabla 1 El espectro de las dimensiones del bienestar psicológico

Nivel alterado	Nivel equilibrado	Nivel excesivo
Dominio del entorno La persona siente dificultades para gestionar los asuntos cotidianos; siente que no puede mejorar las cosas que la rodean; no es consciente de las oportunidades	La persona tiene un sentido de competencia en el manejo del entorno; hace buen uso de las oportunidades circundantes; es capaz de elegir lo más adecuado a las necesidades personales	La persona busca situaciones difíciles de manejar; es incapaz de disfrutar las emociones positivas ni el tiempo de ocio; se compromete demasiado en actividades laborales o familiares.
Crecimiento personal La persona tiene sensación de estar atascada; carece de sensación de mejora en el curso del tiempo; se siente aburrida y desinteresada por la vida.	La persona tiene sensación de desarrollo continuo; se ve a sí misma como un individuo en crecimiento y mejora; está abierta a nuevas experiencias.	La persona no puede detallar experiencias negativas del pasado; cultiva ilusiones que chocan con la realidad; establece normas y objetivos no realistas.
Propósito en la vida La persona carece de sentido de significado en la vida; tiene pocas metas u objetivos y carece de un sentido de orientación.	La persona tiene metas en la vida y siente que su vida presente y previa tiene sentido.	La persona tiene expectativas y esperanzas no realistas; constantemente está insatisfecha con su desempeño y no puede reconocer los fracasos.
Autonomía La persona se preocupa demasiado por las expectativas y evaluaciones de otros; se basa en el criterio de otros para tomar decisiones importantes.	La persona es independiente; puede resistir a las presiones sociales; regula su conducta y a sí misma de acuerdo con sus estándares personales.	La persona no puede llevarse bien con otras personas, trabajar en equipo, aprender de los demás; no puede pedir consejo o ayuda.
Autoaceptación La persona se siente insatisfecha consigo misma; se siente decepcionada con lo que ha ocurrido en el pasado; desea ser diferente.	La persona acepta sus buenas y malas cualidades y se siente positiva sobre su pasado.	La persona tiene dificultades para admitir sus propios errores; atribuye todos los problemas a errores de los demás.
Relaciones positivas con otros La persona tiene pocas relaciones de confianza cercanas con otros; le resulta difícil ser abierta.	La persona tiene relaciones de confianza con otros; se siente preocupada sobre el bienestar de otros; entiende lo que es dar y recibir en las relaciones humanas.	La persona sacrifica sus necesidades y bienestar por los de otros; baja autoestima y sensación de inutilidad que induce a una disposición excesiva a perdonar.

cuestionable si los periodos sintomáticos sub-umbral verdaderamente representan eutimia[28].

Se aplican consideraciones similares al uso del término eutimia en depresión unipolar y distimia. De nuevo, la eutimia suele definirse esencialmente en términos negativos[29], como una falta de determinada intensidad de los síntomas anímicos, y no como la presencia de características positivas específicas que caracterizan la recuperación[9].

Jahoda[1] describió una característica que guarda mucha relación con el concepto de eutimia. La definió como integración: el equilibrio de las fuerzas psíquicas del individuo (flexibilidad), una perspectiva unificante de la vida que guía acciones y sentimientos para conformar el futuro en forma acorde (consistencia), y la resistencia al estrés (de resiliencia y tolerancia a ansiedad o frustración). No es simplemente un esfuerzo genérico (y clínicamente inútil) de evitar excesos y extremos. Es cómo el individuo ajusta las dimensiones psicológicas del bienestar a las necesidades cambiantes.

En las últimas décadas, ha habido un creciente interés en los conceptos de flexibilidad y resiliencia señalados por Jahoda[1]. Se ha visto la flexibilidad psíquica[30] como la capacidad de: reconocer y adaptarse a diversas exigencias situacionales; modificar los propios paradigmas cuando estas estrategias comprometen el funcionamiento personal o social; mantener el equilibrio entre importantes dominios de la vida; manifestar consistencia en la conducta y valores profundos de uno mismo. La falta de flexibilidad se vincula con depresión, ansiedad y la tendencia general a experimentar emociones negativas con más frecuencia, de manera intensa y rápida, durante periodos más prolongados, en lo que se ha comprendido bajo la rúbrica de neuroticismo[30].

La resiliencia se ha definido como la capacidad de mantener o restablecer un bienestar considerable ante la adversidad de la vida[31]. Buscar la presencia de bienestar tras la adversidad implica una concepción más demandante y rigurosa de la resiliencia que la ausencia de enfermedad o los resultados de una conducta negativa, los habituales estándar oro. Se proporcionan ejemplos mediante experiencias de personas que recuperan un gran bienestar después de una depresión, o la capacidad para mantener el bienestar psíquico durante enfermedades graves o crónicas. Por consiguiente, la resiliencia se conceptúa como un proceso longitudinal y dinámico, que está relacionado con el concepto de florecimiento. Cuestiones como llevar una vida significativa y con propósito, así como tener vínculos de calidad con otros, afectan los sustratos fisiológicos de la salud[32]. El concepto de incompetencia subjetiva (una sensación de estar atrapado o bloqueado a causa de una sensación de incapacidad para planear o iniciar acciones hacia el logro de metas) representa lo opuesto de la resiliencia[33]. Los individuos que se perciben a sí mismos como incompetentes se muestran inseguros e indecisos respecto a sus direcciones y objetivos.

Fava y Bech[15] definieron un estado de eutimia como aquel que tiene las siguientes características (Figura 1):

- Falta de alteraciones del estado de ánimo que pueden integrarse bajo etiquetas diagnósticas. Si el sujeto tiene un antecedente previo de trastorno del estado de ánimo, debería estar en remisión completa. Si experimenta estados de tristeza, ansiedad o irritabilidad, tienden a ser breves, en relación con situaciones específicas y no afectan significativamente la vida cotidiana.
- El individuo tiene afectos positivos, es decir, se siente alegre, calmado, activo, interesado en cosas, y su sueño es restaurador o renovador.
- El individuo manifiesta bienestar psicológico, es decir, muestra equilibrio e integración de las fuerzas psíquicas (flexibilidad), una perspectiva unificante de la vida que guía acciones y sentimientos para conformar el futuro correspondiente (consistencia), y resistencia al estrés (resiliencia y tolerancia a la ansiedad o frustración).

Esta definición de eutimia, debido a su entrelazamiento con la estabilidad del estado de ánimo, es sustancialmente diferente del concepto de bienestar eudaimónico, que se ha vuelto cada vez más popular en la psicología positiva[34]. De hecho, puede resumirse la investigación sobre el bienestar psíquico[35] como correspondiente a dos grupos generales: el punto de vista hedonista se centra en el bienestar subjetivo, la felicidad, la evitación del dolor y la satisfacción con la vida; mientras que el punto de vista eudaimónico, según lo describe Aristóteles, se centra en la significación y autorrealización, y define el bienestar teniendo en cuenta el grado en el que una persona está funcionando completamente o como una

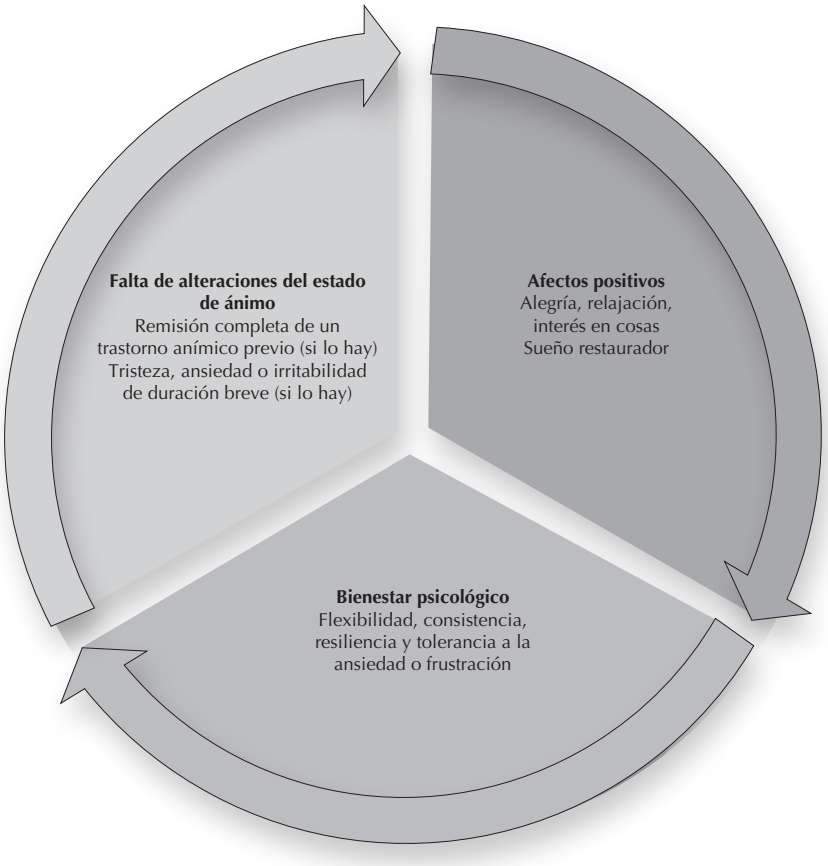

Figura 1 Concepto de eutimia.

serie de variables de bienestar como autorrealización y vitalidad. Sin embargo, los dos puntos de vista están inextricablemente vinculados en situaciones clínicas, donde también interactúan con fluctuaciones del estado de ánimo[14]. La perspectiva eudaimónica ignora el complejo equilibrio de afectos positivos y negativos en las alteraciones psicológicas[13,16].

Independientemente de que un individuo cumpla o no los criterios de eutimia, es importante evaluar sus componentes en la práctica clínica e incorporarlos en el examen psiquiátrico. De hecho, se dispone de evidencia considerable que indica que los afectos positivos y el bienestar representan factores protectores para la salud y aumentan la resistencia a las situaciones estresantes de la vida[6,32,36-38].

EVALUACIÓN CLÍNICA DE AFECTOS POSITIVOS Y BIENESTAR PSICOLÓGICO

La evaluación clínica tiene como objetivo explorar la presencia de afectos positivos y bienestar psíquico, así como sus interacciones con el curso y características de la sintomatología. Para analizar estas características de forma integrativa, necesitamos una perspectiva clinimétrica[39-41]. El término "clinimétrico" indica un dominio que se ocupa de la medición de aspectos clínicos que no tienen cabida en la taxonomía clínica habitual. Estos aspectos incluyen tipos, gravedad y secuencia de síntomas; rapidez de progresión de la enfermedad (estadificación); gravedad de la comorbilidad; problemas en la capacidad funcional; motivos para las decisiones médicas (por ejemplo, opciones de tratamiento); y muchos otros aspectos de la vida cotidiana, como bienestar y malestar[39-43].

Afectos positivos

Aunque se han hecho considerables esfuerzos por cuantificar y calificar el malestar psíquico[44], se ha hecho mucho menos para evaluar los afectos positivos como sentirse alegre, tranquilo, activo, interesado en cosas, amigable[45,46].

Las escalas y los cuestionarios autoadministrados han sido el método preferido para la evaluación, y se cuenta con varios instrumentos disponibles[45,46]. Dos instrumentos destacan por sus propiedades clinimétricas: el Índice de Bienestar de la Organización Mundial de la Salud-5 (WHO-5)[47] y el Cuestionario de Síntomas (SQ)[17].

La escala WHO-5 consta de cinco elementos que abarcan una percepción básica vital de un estado dinámico de bienestar. Tales aspectos han sido incorporados en la Escala de Eutimia[15], que se ha visto que tiene validez y fiabilidad clinimétricas[48]. El Cuestionario de Síntomas es una escala autoadministrada con 24 elementos que hacen referencia a relajación, satisfacción, bienestar físico y afabilidad, y 68 elementos referidos a ansiedad, depresión, somatización y hostilidad-irritabilidad[17]. Una investigación clínica extensa ha documentado su sensibilidad al cambio y su capacidad para discriminar entre diferentes poblaciones[45].

En su práctica clínica, los psiquiatras ponderan afectos positivos para evaluar la gravedad general y características de un trastorno. Por ejemplo, para distinguir la depresión de la tristeza, los psiquiatras analizan ejemplos de bienestar emocional que interrumpen el estado de ánimo deprimido así como la reactividad a factores ambientales. De hecho, el DSM-5 exige la presencia de un estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, para el diagnóstico de una depresión mayor. Los psiquiatras también ponderan la intensidad de emociones positivas y sus límites con la elación y activación del comportamiento para determinar las características bipolares de un trastorno anímico. Sin embargo, las estrategias de evaluación formal actuales no logran captar la mayor parte de esta información[49]. En la Tabla 2 se describe la Entrevista Clínica para la Eutimia (CIE), que abarca esas áreas faltantes. Los primeros cinco elementos exploran el contenido de afectos positivos, según se describe en la WHO-5[47].

Bienestar psicológico

Se dispone de varios instrumentos para evaluar los estados de bienestar psíquico y sus dimensiones[45,46].

Se han utilizado ampliamente las escalas de PWB en el ámbito clínico[6]. Comprenden 84 elementos y seis dimensiones (dominio medioambiental, crecimiento personal, propósito en la vida, autonomía, autoaceptación y relaciones positivas con otros)[2]. El cuestionario, dada su extensión, puede ser problemático de utilizar en un contexto clínico atareado. Se ha desarrollado una versión más breve, el apartado de 6 elementos del Índice Psicosocial[50,51], y se ha sometido a validación clinimétrica. Se encontró que era una medida sensible de bienestar, pero no permite diferenciar entre las diversas dimensiones. También se ha elaborado una entrevista estructurada[14] basada en las escalas de PWB[2].

Se dispone de una escala autoadministrada de 10 elementos, el Cuestionario de Aceptación y Acción (AAQ-II), para medir la flexibilidad psicológica[52,53]. Sin embargo, la flexibilidad es solo un componente de la eutimia.

Además, tanto las escalas de PWB como los índices derivados y el AAQ-II proporcionan evaluación de los niveles alterados y óptimos, pero no brindan datos sobre los grados excesivos. Tal información se incluye en el CIE (Tabla 2). Los apartados 6 a 17 de la entrevista evalúan las dos polaridades de las dimensiones de bienestar psíquico desarrolladas por Jahoda[1] y medidas mediante las escalas PWB[2]. La entrevista también permite obtener información sobre flexibilidad, resiliencia y consistencia (apartados 18 a 22).

Integración con la sintomatología psiquiátrica

En la mayoría de casos de razonamiento diagnóstico en psiquiatría, el proceso termina con la identificación de un trastorno, de acuerdo con un sistema diagnóstico. Tal diagnóstico (por ejemplo, trastorno depresivo mayor), no obstante, abarca una amplia gama de manifestaciones, comorbilidad, gravedad, pronóstico y respuestas al tratamiento[54]. La dependencia exclusiva de los criterios diagnósticos no refleja las situaciones complejas que se encuentran en la clínica práctica[54]. Es necesario que se integre con afectos positivos y bienestar psíquico, así como con una amplia gama de elementos adicionales, incluyendo estrés, estilos de vida, síntomas subclínicos, conducta de enfermedad y apoyo social, en una perspectiva longitudinal[54].

Esta estrategia está en consonancia con la evaluación psicopatológica tradicional, descrita por M. Roth[55]: "analizar antes y después" las vidas de los pacientes, considerando las "circunstancias vitales estresantes que han girado en torno al inicio de la enfermedad, la personalidad premórbida y sus tendones de Aquiles, el registro histórico de desarrollo del paciente, la adaptación en la infancia, relación con padres, vida sexual intra- y extramarital, sus logros y ambiciones, sus relaciones interpersonales, su adaptación en diversos roles y la fuerza o fragilidad de su autoestima"[55].

Tabla 2 La Entrevista Clínica para Eutimia (CIE)

ASPECTOS POSITIVOS

1. ¿En general se siente alegre y de buen humor? SÍ NO
2. ¿En general se siente tranquilo y relajado? SÍ NO
3. ¿En general se siente activo y vigoroso? SÍ NO
4. ¿Está llena su vida cotidiana de cosas que le interesan? SÍ NO
5. ¿Se despierta sintiéndose fresco y descansado? SÍ NO

DIMENSIONES DEL BIENESTAR PSICOLÓGICO

Dominio del entorno

6. ¿Siente en general que está a cargo de la situación en que vive? SÍ NO
7. ¿Busca siempre situaciones difíciles y retos? SÍ NO

Crecimiento personal

8. ¿Tiene la sensación de que se ha desarrollado y ha madurado mucho como persona en el curso de los años? SÍ NO
9. ¿Suele no comprender cómo salen las cosas mal y/o cómo establecer estándares que no puede alcanzar? SÍ NO

Propósito en la vida

10. ¿Disfruta al hacer planes para el futuro y trabajar para hacerlos realidad? Al hacerlo, ¿siente que hay una dirección en su vida? SÍ NO
11. ¿Está constantemente insatisfecho con su rendimiento? SÍ NO

Autonomía

12. ¿Es más importante para usted mantener sus propios principios que encajar en los de otros? SÍ NO
13. ¿Es capaz de pedir consejo o ayuda si es necesario? SÍ NO

Autoaceptación

14. En general, ¿se siente confiado y positivo sobre sí mismo? SÍ NO
15. ¿Tiene dificultades para admitir sus propios errores y/o atribuye todos los problemas a los demás? SÍ NO

Relaciones positivas con otros

16. ¿Cuenta con muchas personas que deseen escucharlo cuando necesita hablar y compartir sus inquietudes, es decir, siente que obtiene mucho de sus amistades? SÍ NO
17. ¿Tiende a sacrificar sus necesidades y bienestar por los de los demás? SÍ NO

FLEXIBILIDAD Y CONSISTENCIA

18. Si se pone triste, ansioso o enfadado, ¿es por un periodo breve? SÍ NO
19. ¿Continúa pensando en experiencias negativas? SÍ NO
20. ¿Es capaz de adaptarse a las situaciones cambiantes? SÍ NO
21. ¿Trata de ser consistente en sus actitudes y conductas? SÍ NO
22. ¿ Es capaz de manejar el estrés la mayor parte del tiempo? SÍ NO

Dos pasos técnicos pueden facilitar la integración de la evaluación del bienestar psíquico y el malestar.

El primer paso técnico implica el uso clinimétrico de macroanálisis[42,54,56]. Este método comienza a partir de la premisa de que en la mayoría de casos de trastornos mentales existen relaciones funcionales con otras áreas problemáticas más o menos claramente definidas, y que los objetivos del tratamiento pueden variar en el curso de las alteraciones. Por ejemplo, consideremos el caso de una mujer con un trastorno depresivo mayor recurrente cuyo episodio actual solo ha tenido una remisión parcial (véase Figura 2). La entrevista clínica centrada en los síntomas puede revelar la presencia de síntomas residuales (como tristeza, disminución del interés en las cosas, culpabilidad, irritabilidad), problemas en la familia (como fricciones interpersonales con su madre, pensamientos recurrentes en torno a la pérdida de su padre dos años antes) y relaciones interpersonales insatisfactorias (como fracasos repetidos en sus relaciones afectivas). La entrevista clínica centrada en la eutimia puede revelar bajos grados de autonomía (como falta de asertividad en muchas situaciones) y crecimiento personal (como fuertes sentimientos de insatisfacción con su vida y una sensación de estancamiento), y baja autoaceptación (como insatisfacción consigo misma). Según se ilustra en la Figura 2, el macroanálisis ayuda a identificar las principales áreas problemáticas en esta situación específica.

El macroanálisis puede complementarse con el microanálisis, que puede consistir en mediciones dimensionales, como escalas evaluadas por observador o autoadministradas para evaluar afectos positivos y bienestar psíquico[42,54,56]. La elección de estos instrumentos está determinada por el concepto clinimétrico de validez creciente[54]: cada aspecto de la evaluación psicológica debe proporcionar un aumento único en la información para que reúna los requisitos para la inclusión.

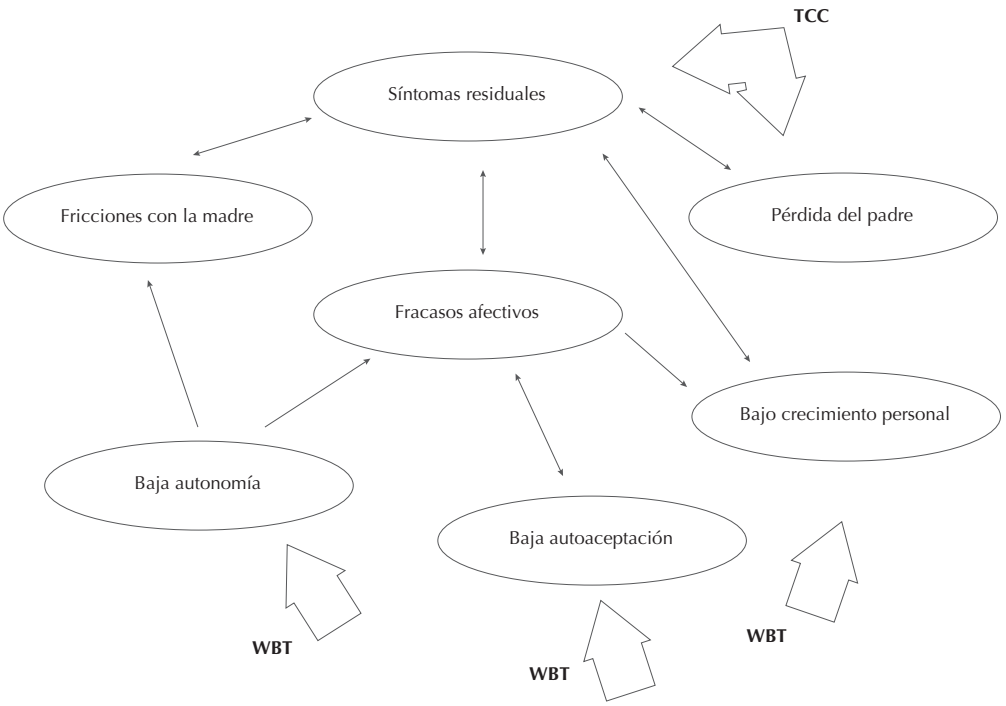

Figura 2 Macroanálisis de paciente con remisión parcial que tiene trastorno depresivo mayor recurrente con objetivos terapéuticos. TCC, terapia cognitiva conductual; WBT, terapia de bienestar.

El segundo paso técnico exige la alusión al método de estadificación, que caracteriza un trastorno de acuerdo con su gravedad, extensión y desarrollo longitudinal[57,58]. El significado clínico vinculado a la presencia de dimensiones del bienestar psíquico varía en función de la etapa de desarrollo de un trastorno, sea prodrómico, agudo, residual o crónico[54]. Además, determinadas estrategias psicoterapéuticas pueden posponerse a una etapa residual de enfermedad psiquiátrica, cuando haya mejorado el aprendizaje dependiente del estado por el uso de medicamentos[59]. Por consiguiente, la planificación del tratamiento exige determinar el objetivo sintomático de la estrategia de primera línea (por ejemplo, farmacoterapia), y la identificación tentativa de otras áreas de interés para abordar con el subsiguiente tratamiento (por ejemplo, psicoterapia)[59].

TÉCNICAS PSICOTERAPÉUTICAS

Toda psicoterapia exitosa, independientemente de su objetivo, probablemente mejorará el bienestar subjetivo y reducirá el malestar sintomático[60]. Se han desarrollado muchas técnicas psicoterapéuticas dirigidas a incrementar el bienestar psíquico, aunque solo algunas se han testado en contextos clínicos[61-63].

Se ha desarrollado una estrategia psicoterapéutica específica de acuerdo con el concepto de eutimia de Jahoda[1]. La terapia de bienestar (WBT) es una estrategia psicoterapéutica a corto plazo, manualizada, que hace hincapié en la auto-observación, con el empleo de un diario estructurado, tareas e interacción entre paciente y terapeuta[14,20,64]. Puede distinguirse de las intervenciones de psicología positiva[62] en base a las siguientes características: a) se alienta a los pacientes a identificar episodios de bienestar y a que los pongan en un contexto situacional; b) una vez que se reconocen adecuadamente los ejemplos de bienestar, se alienta al paciente a identificar pensamientos y creencias que conduzcan a la interrupción prematura del bienestar (pensamientos automáticos), tal y como se realiza en la terapia cognitiva conductual (TCC) pero centrándose más en el bienestar que en el malestar; c) el terapeuta también puede reforzar y alentar actividades que probablemente desencadenen bienestar; d) la vigilancia del curso de episodios de bienestar permite al terapeuta identificar alteraciones específicas o grados excesivos en las dimensiones de bienestar de acuerdo con el modelo conceptual de Jahoda[1]; e) no solo se alienta a los pacientes a tratar de alcanzar los niveles más altos posibles de bienestar psíquico en todas las dimensiones, como es el caso en casi todas las intervenciones de psicología positiva, sino también a alcanzar un funcionamiento equilibrado[15].

Otra estrategia psicoterapéutica que pretende aumentar el bienestar psíquico es la terapia cognitiva basada en el mindfulness (TCCM)[65], construida sobre la filosofía budista de una buena vida. Su principal objetivo es reducir el efecto de pensamientos y sentimientos potencialmente angustiantes, pero también introduce técnicas como la atención plena y el dominio, no críticos, y tareas placenteras que pueden orientarse a una buena vida[66]. Sin embargo, la buena vida que se trata de lograr es un estado que implica desapego, según describió Epicuro, y no necesariamente eutimia, según señaló Plutarco.

La terapia de aceptación y compromiso (ACT)[67] tiene como propósito aumentar la flexibilidad psíquica[53]. Consiste en una integración de teorías conductuales de cambio con estrategias de mindfulness y aceptación. A diferencia de la WBT, la ACT plantea que los intentos de modificar los pensamientos pueden ser contraproducentes, y fomenta en cambio la percepción y

la aceptación a través de la práctica de la atención plena.

Asimismo, hay otros métodos psicoterapéuticos, como la CBT basada en fortalezas de Padesky y Mooney[68] y la psicoterapia de perdón[69], que se ha sugerido que aumentan el bienestar, pero que aún no tienen una validación clínica adecuada[66].

APLICACIONES

La búsqueda de la eutimia en un contexto clínico no puede concebirse como un tratamiento de trastornos mentales específicos, sino como una estrategia transdiagnóstica a incorporar en el plan terapéutico. Las intervenciones psicoterapéuticas dirigidas al bienestar psicológico no son adecuadas para aplicarse como tratamiento de primera línea en un trastorno psiquiátrico agudo[20,64]. Sin embargo, la mayoría de pacientes atendidos en la práctica clínica tiene trastornos complejos y crónicos[54]. Es simplemente deseable creer que un ciclo de tratamiento será suficiente para generar una remisión duradera y satisfactoria. El uso de estrategias psicoterapéuticas dirigidas a la eutimia debería por tanto seguir el razonamiento clínico y la formulación de casos que facilita el uso del macroanálisis y la estadificación.

El plan de tratamiento debe depurarse mediante el criterio clínico, tomando en cuenta una serie de variables clínicas, como las características y gravedad del episodio psiquiátrico, la presentación simultánea de síntomas y problemas (no necesariamente síndromes), comorbilidades médicas, antecedentes del paciente, y grados de bienestar psíquico[54]. Esta información debería considerarse entre otros componentes terapéuticos, e integrarse con las preferencias del paciente[70].

En las siguientes secciones, ilustraremos una serie de aplicaciones de estrategias para mejorar y/o modular el bienestar psíquico. Todas esas indicaciones deben verse como una tentativa ya que, aun cuando la eficacia esté respaldada por estudios aleatorizados controlados, no se puede dilucidar con certeza el rol específico de estrategias que modulan el bienestar para determinar el resultado, puesto que se incorporan en enfoques más tradicionales y rara vez se implementa un análisis de desmantelamiento.

Prevención de recaídas

En 1994, un estudio aleatorizado controlado introdujo el diseño secuencial en la depresión[71]. Pacientes deprimidos que habían respondido a farmacoterapia fueron aleatorizados a TCC o tratamiento clínico, mientras que los medicamentos antidepresivos se redujeron gradualmente y se suspendieron. Este diseño se utilizó posteriormente en una serie de estudios aleatorizados controlados y se observó que conlleva importantes beneficios en un metaanálisis[72].

El modelo secuencial es una estrategia intensiva de dos etapas, en la que un tipo de tratamiento (psicoterapia) se aplica para mejorar síntomas que otro tipo de tratamiento (farmacoterapia) no pudo afectar. Este enfoque se fundamenta en el uso de estrategias psicoterapéuticas cuando hay más probabilidades de que contribuyan de manera singular y separada al bienestar del paciente y logren una recuperación más completa al abordar la sintomatología residual. El diseño secuencial es diferente de las estrategias de mantenimiento para prolongar las respuestas clínicas obtenidas mediante terapias en los episodios agudos, así como de las estrategias de aumento o cambio que abordan la falta de respuesta a la primera línea de tratamiento[71,72].

Tres estudios aleatorizados controlados independientes, que utilizaron la combinación secuencial de terapia cognitiva y WBT, fueron realizados en Italia[73,74], Alemania[75] y Estados Unidos[76]. En otros estudios que se llevaron a cabo en Canadá[77] y en Países Bajos[78], se utilizaron algunos principios de WBT además de la psicoterapia cognitiva estándar. Asimismo, se han realizado varias investigaciones[79-87] en las que se aplicó TCCM en la etapa residual de la depresión después de la farmacoterapia.

A partir de los estudios disponibles, no podemos detectar si la búsqueda del bienestar psíquico fue un componente efectivo específico y cuál fue el mecanismo de disminución de la probabilidad de recaída. No obstante, los resultados clínicos obtenidos han sido impresionantes, y el modelo secuencial parece ser una estrategia que tiene efectos perdurables en la prevención del problema complejo de la recaída en la depresión. Es concebible, aunque está pendiente de evaluación, que estrategias similares puedan implicar ventajas significativas en lo que respecta a las tasas de recaída en otros trastornos psiquiátricos también.

Aumentando el grado de recuperación

Los estudios que utilizaron un diseño secuencial indicaron claramente que el grado de remisión obtenido con la farmacoterapia satisfactoria se podría aumentar con un posterior tratamiento psicoterapéutico[72]. Profesionales clínicos e investigadores en psiquiatría clínica a menudo confunden la respuesta al tratamiento con un restablecimiento completo[9]. La recuperación completa únicamente se puede lograr a través de intervenciones que faciliten los avances hacia el restablecimiento o la intensificación del bienestar psíquico[1].

En un estudio aleatorizado controlado, pacientes con trastornos anímicos o de ansiedad que se habían tratado con éxito mediante métodos conductuales (trastornos de ansiedad) o farmacológicos (trastornos anímicos) fueron asignados a WBT o TCC en función de los síntomas residuales[18]. Tanto WBT como TCC se asociaron a una reducción significativa de esos síntomas, pero se detectó una ventaja significativa de WBT con respecto a TCC mediante métodos evaluados por observador. WBT también se asoció a un aumento significativo de las puntuaciones en PWB, sobre todo en la escala de crecimiento personal[18].

Un estudio de desmantelamiento en el trastorno de ansiedad generalizada[19] sugirió que en efecto podía obtenerse un aumento del grado de restablecimiento si se añade WBT a TCC. Los pacientes fueron aleatorizados a ocho sesiones de TCC, o a TCC seguida de cuatro sesiones de WBT. Ambos tratamientos se asociaron a una reducción significativa de la ansiedad. Sin embargo, se observaron ventajas significativas de la combinación secuencial de TCC/WBT con respecto a TCC, tanto en lo que respecta a la reducción de síntomas como a la mejora del bienestar psíquico[19].

Aunque los beneficios clínicos de la WBT para aumentar el grado de recuperación se han documentado en la depresión[64] y en el trastorno de ansiedad generalizada[19], esto parece ser un posible objetivo en otros problemas de salud mental. De hecho, el problema del crecimiento personal está atrayendo creciente interés en las psicosis[88], y se ha postulado un rol para la WBT en mejorar los resultados funcionales como un componente adicional a TCC en trastornos psicóticos[89].

Modulación del estado de ánimo

Se ha aplicado WBT en el trastorno ciclotímico[90], un trastorno que implica fluctuaciones leves o moderadas del estado de ánimo, pensamientos y conductas que no

llegan a cumplir los criterios diagnósticos formales para trastorno depresivo mayor o manía.

Pacientes con trastorno ciclotímico fueron aleatorizados a la combinación secuencial de TCC y WBT o a tratamiento clínico. En el periodo postratamiento se observaron diferencias significativas en las mediciones de los resultados, con mayores mejoras en el grupo que recibió TCC/WBT. Las ventajas terapéuticas se mantuvieron en el seguimiento a 1 y 2 años.

Por consiguiente, los resultados indicaron que WBT puede abordar las dos polaridades de las fluctuaciones del estado de ánimo y se orientan hacia un estado de eutimia[15]. ¿Puede el objetivo de la eutimia disminuir la vulnerabilidad a recaídas en los trastornos del espectro bipolar[91]? Esta es un área importante que merece estudios específicos.

Resistencia al tratamiento

Un número considerable de pacientes no responden a la farmacoterapia y/o psicoterapia apropiadas[54]. En un estudio aleatorizado controlado, se comparó TCCM con el tratamiento habitual (TAU) en la depresión resistente al tratamiento[92]. TCCM fue significativamente más eficaz que TAU para reducir la gravedad de la depresión, pero no el número de casos que experimentaron remisión.

En un estudio posterior[93] se investigó la eficacia de TCCM + TAU versus TAU solo, en pacientes con depresión crónica resistente al tratamiento que no habían mejorado durante la farmacoterapia previa ni con el tratamiento psicológico (es decir, TCC o psicoterapia interpersonal). En el periodo postratamiento, TCCM + TAU tuvieron efectos beneficiosos significativos en lo que respecta a tasas de remisión, calidad de vida, habilidades para la atención plena y autocompasión, aun cuando en el análisis por intención de tratar (ITT) no se observó una reducción significativa de los síntomas depresivos.

Una serie de estudios de casos ha sugerido que WBT puede representar una alternativa viable cuando las técnicas cognitivas estándar basadas en el seguimiento del malestar no generan mejoría alguna e incluso agravan los síntomas de la depresión, trastorno de pánico o anorexia nerviosa[64]. Estos datos son insuficientes para postular un rol de las psicoterapias en la mejora o modulación del bienestar psicológico en estas poblaciones de pacientes, aunque este enfoque puede esclarecer nuevos aspectos en este área.

Conducta suicida

La relación entre el pensamiento dirigido al futuro (prospección) y las tendencias suicidas se ha analizado recientemente[94], y se ha postulado un posible papel innovador para las psicoterapias orientadas a mejorar el bienestar. Trabajar en dimensiones como el propósito en la vida puede contrarrestar la conducta suicida. De hecho, se observó que una salud mental positiva modera la asociación entre pensamientos suicidas e intentos de suicidio[95].

Un aspecto que no se aprecia lo suficiente es también la experiencia de dolor mental que muchos pacientes suicidas pueden presentar. Se ha visto que la ACT reduce significativamente los pensamientos suicidas así como el sufrimiento mental en comparación con la relajación en pacientes suicidas adultos[96].

Suspensión de fármacos psicotropos

El tratamiento con fármacos psicotropos, sobre todo cuando se prolonga en el tiempo, puede causar varias formas de dependencia[97]. Los síntomas de abstinencia no necesariamente desaparecen después de suspender el fármaco y pueden generar trastornos persistentes tras su suspensión[98]. Estos síntomas pueden constituir una comorbilidad iatrogénica que afecta el curso de la enfermedad y a la respuesta a tratamientos subsiguientes[97].

La suspensión de medicamentos antidepresivos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, duloxetina y venlafaxina, representan un reto clínico importante[99,100]. Se ha ideado[101] y evaluado en estudios de caso[102] un protocolo basado en la combinación secuencial de TCC y WBT en los trastornos ocasionados con la retirada de los fármacos.

Trastorno por estrés postraumático

Ha habido una percepción creciente del hecho de que las experiencias traumáticas también pueden generar desarrollos positivos que se etiquetan como crecimiento postraumático[103]. Se pueden observar cambios positivos en el concepto de uno mismo (por ejemplo, nueva evaluación de las fortalezas y resiliencia propias), apreciación de las oportunidades en la vida, relaciones sociales, jerarquía de valores y prioridades, y crecimiento espiritual.

Las estrategias para mejorar el bienestar pueden ser singularmente adecuadas para facilitar el proceso del crecimiento postraumático. Se han comunicado dos casos sobre el uso de WBT, sola o en combinación secuencial con exposición, para superar el trastorno por estrés postraumático, describiéndose el trauma central solo en la sesión inicial de la anamnesis[104].

Mejorando los resultados médicos

La necesidad de incluir la consideración de factores psicosociales (funcionamiento en la vida cotidiana, calidad de vida, conducta patológica) ha surgido como un componente crucial de la atención al paciente con enfermedades médicas crónicas[37]. Estos aspectos también se extienden a los familiares cuidadores de pacientes con enfermedades crónicas y profesionales sanitarios[36]. También ha surgido un interés reciente en la relación entre flexibilidad psíquica y dolor crónico[105]. Por tanto, es posible postular un rol para las intervenciones psicoterapéuticas modulando el bienestar psíquico en el contexto de enfermedades médicas, para contrarrestar las limitaciones y dificultades inducidas por la experiencia de la enfermedad. El proceso de rehabilitación, de hecho, exige promover bienestar y cambios en los hábitos como objetivos primarios de la intervención[106].

En los últimos años ha surgido cada vez más evidencia que sugiere que las condiciones estresantes pueden desencadenar un patrón de respuesta transcripcional conservada a la adversidad (CTRA), en el que hay una mayor expresión de genes proinflamatorios, junto a una menor expresión de la respuesta antiviral innata de interferón de tipo I y de la síntesis de anticuerpo IgG[107]. Esos patrones se han implicado en la fisiopatología del cáncer[108] y en las enfermedades cardiovasculares[109]. Frederickson et al[110] informaron que individuos con alto bienestar psíquico presentaban una disminución de la expresión del gen CTRA, lo que introduce un potencial rol protector del bienestar psíquico en diversos trastornos médicos.

Mejorando aptitudes y conductas saludables

Los hábitos no saludables (como tabaquismo, sedentarismo, consumo excesivo

de alimentos) son un factor de riesgo importante para muchas de las enfermedades médicas y psiquiátricas más frecuentes[36,111]. Se recomienda la modificación de los hábitos centrada en la reducción de peso, aumento de actividad física y cambios en la alimentación, como tratamiento de primera línea en una serie de trastornos, aunque suele observarse malestar psíquico y bajos grados de bienestar en pacientes con trastornos crónicos, lo que representan obstáculos importantes para el cambio de conducta[36].

Se ha comentado que los cambios de hábitos perdurables solo pueden lograrse con un enfoque personalizado orientado al bienestar psíquico[112]. En consecuencia, es necesario evaluar estrategias que apuntan a la eutimia en las intervenciones sobre hábitos y en la prevención de trastornos mentales y físicos.

CONCLUSIONES

La taxonomía clínica y la evaluación tradicionales no incluyen el bienestar psíquico, lo que puede delimitar diferencias importantes en pronóstico y tratamiento entre pacientes que, por lo demás, parecen ser engañosamente similares pues comparten el mismo diagnóstico. Se ha desarrollado una serie de estrategias psicoterapéuticas dirigidas a aumentar los afectos positivos y el bienestar psíquico. WBT, TCCM y ACT han demostrado ser eficaces en ensayos clínicos aleatorizados controlados.

Una característica importante de la WBT es establecer la eutimia como un objetivo específico. Esta perspectiva es diferente a las intervenciones que se consideran como positivas pero que realmente están orientadas al trastorno. Puede sobrevenir una nueva área adicional en la investigación de la psicoterapia, a partir de la exploración de la eutimia como característica de los psicoterapeutas exitosos, como implica el equivalente del verbo griego.

La evidencia que respalda la validez clínica de la búsqueda de eutimia todavía es escasa. Sin embargo, los conocimientos obtenidos pueden revelar enfoques innovadores para la evaluación y tratamiento de los trastornos mentales, con especial referencia a la disminución de la vulnerabilidad a las recaídas, aumentando el nivel de recuperación y modulando el estado de ánimo.

Estos avances fascinantes deberían ser bienvenidos por todos los que están desilusionados con los actuales resultados a largo plazo de los trastornos mentales. Estos resultados pueden ser insatisfactorios no porque se carezca de intervenciones técnicas, sino porque nuestros modelos conceptuales, dirigidos hacia la disfunción psicológica, son inadecuados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jahoda M. C nt concepts of positive mental health. New York: Basic Books, 1958.
2. Ryff CD. Happiness is everything, or is it? Explorations on the meaning of psychological wellbeing. J Pers Soc Psychol 1989;6:1069-81.
3. Singer BH, Ryff CD, Carr D et al. Life histories and mental health: a person-centered strategy. In: Raftery A (ed). Sociological methodology. Washington: American Sociological Association, 1998:1-51.
4. Keyes CLM. The mental health continuum: from languishing to flourishing in life. J Health Soc Behav 2002;43:207-22.
5. Rafanelli C, Park SK, Ruini C et al. Rating well-being and distress. Stress Med 2000;16:55-61.
6. Ryff CD. Psychological well-being revisited. Psychother Psychosom 2014;83:10-28.
7. Wood AM, Joseph S. The absence of positive psychological (eudemonic) well-being as a risk factor for depression: a ten-year cohort study. J Affect Disord 2010;122:213-7.
8. Risch AK, Taeger S, Brüdern J et al. Psychological well-being in remitted patients with recurrent depression. Psychother Psychosom 2013;82:404-5.
9. Fava GA, Ruini C, Belaise C. The concept of recovery in major depression. Psychol Med 2007;37:307-17.
10. Vaillant GE. Positive mental health: is there a cross-cultural definition? World Psychiatry 2012;11:93-9.
11. Seligman MEP, Csikszentmihalyi M. Positive psychology: an introduction. Am Psychol 2000;55:5-14.
12. Jeste DV, Palmer BW. Positive psychiatry. A clinical handbook. Washington: American Psychiatric Publishing, 2015.
13. Wood AM, Tarrier N. Positive clinical psychology. Clin Psychol Rev 2010;30:819-29.
14. Fava GA, Tomba E. Increasing psychological well-being and resilience by psychotherapeutic methods. J Pers 2009;77:1902-34.
15. Fava GA, Bech P. The concept of euthymia. Psychother Psychosom 2016;85:1-5.
16. Garamoni GL, Reynolds CF 3rd, Thase ME. The balance of positive and negative affects in major depression: a further test of the states of the mind model. Psychiatry Res 1991;39:99-108.
17. Kellner R. A symptom questionnaire. J Clin Psychiatry 1987;48:269-74.
18. Fava GA, Rafanelli C, Cazzaro M et al. Well-being therapy: a novel psychotherapeutic approach for residual symptoms of affective disorders. Psychol Med 1998;28:475-80.
19. Fava GA, Ruini C, Rafanelli C et al. Well-being therapy of generalized anxiety disorder. Psychother Psychosom 2005;74:26-30.
20. Fava GA. Well-being therapy. Treatment manual and clinical applications. Basel: Karger, 2016.
21. Kahn CH. Democritus and the origins of moral psychology. Am J Philol 1985;106:1-31.
22. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ et al. The longterm natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. Arch Gen Psychiatry 2002;59:530-7.
23. Blumberg HP. Euthymia, depression, and mania: what do we know about the switch? Biol Psychiatry 2012;71:570-1.
24. Martini DJ, Strejilevich SA, Marengo E et al. Toward the identification of neurocognitive subtypes in euthymic patients with bipolar disorder. J Affect Disord 2014;167:118-24.
25. Canales-Rodriguez EJ, Pomarol-Clotet E, Radua J et al. Structural abnormalities in bipolar euthymia. Biol Psychiatry 2014;76:239-48.
26. Hannestad JO, Cosgrove KP, Dellagioia NF et al. Changes in the cholinergic system between bipolar depression and euthymia as measured with [123I]5IA single photon emission computed tomography. Biol Psychiatry 2013;74:768-76.
27. Rocha PM, Neves FS, Correa H. Significant sleep disturbances in euthymic bipolar patients. Compr Psychiatry 2013;54:1003-8.
28. Fava GA. Subclinical symptoms in mood disorders: pathophysiological and therapeutic implications. Psychol Med 1999;29:47-61.
29. Dunner DL. Duration of periods of euthymia in patients with dysthymic disorder. Am J Psychiatry 1999;156:1992-3.
30. Kashdan TB, Rottenberg J. Psychological flexibility as a fundamental aspect of health. Clin Psychol Rev 2010;30:865-78.
31. Ryff CD, Singer B, Dienbery Love G et al. Resilience in adulthood and later life. In: Lomranz J (ed). Handbook of aging and mental health. New York: Plenum, 1998:69-96.
32. Hasler G. Well-being: an important concept for psychotherapy and psychiatric neuroscience. Psychother Psychosom 2016;85:255-61.
33. de Figueiredo JM, Frank JD. Subjective incompetence, the clinical hallmark of demoralization. Compr Psychiatry 1982;23:353-63.
34. Huta V. Eudaimonia. In: David SA, Boniwell I, Conley Ayers A (eds). The Oxford handbook of happiness. Oxford: Oxford University Press, 2013:200-13.
35. Ryan RM, Deci EL. On happiness and human potential: a review of research on hedonic and eudaimonic well-being. Annu Rev Psychol 2001; 52:141-66.
36. Fava GA, Cosci F, Sonino N. Current psychosomatic practice. Psychother Psychosom 2017; 86:13-30.
37. Fava GA, Sonino N. From the lesson of George Engel to current knowledge: the biopsychosocial model 40 years later. Psychother Psychosom 2017;86:257-9.
38. McEwen BS. Epigenetic interactions and the brain-body communication. Psychother Psychosom 2017;86:1-4.
39. Feinstein AR. Clinimetrics. New Haven: Yale University Press, 1987.
40. Fava GA, Tomba E, Sonino N. Clinimetrics: the science of clinical measurements. Int J Clin Pract 2012;66:11-5.
41. Fava GA, Carrozzino D, Lindberg L et al. The clinimetric approach to psychological assessment. Psychother Psychosom 2018;87:321-6.
42. Fava GA, Sonino N, Wise TN. The psychosomatic assessment. Basel: Karger, 2012.
43. Fava GA, Tomba E, Bech P. Clinical pharmacopsychology. Psychother Psychosom 2017;86: 134-40.
44. Bech P. Clinical psychometrics. Oxford: Wiley Blackwell, 2012.
45. Rafanelli C, Ruini C. Assessment of psychological well-being in psychosomatic medicine. In:

Fava GA, Sonino N, Wise TN (eds). The psychosomatic assessment. Basel: Karger, 2012:182-202.
46. Bech P. Clinical assessments of positive mental health. In: Jeste DV, Palmer BW (eds). Positive psychiatry. Washington: American Psychiatric Publishing, 2015:127-43.
47. Topp CW, Ostergaard SD, Sondergaard S et al. The WHO-5 well-being index: a systematic review of the literature. Psychother Psychosom 2015;84:167-76.
48. Carrozzino D, Svicher A, Patierno C et al. The Euthymia Scale: a clinimetric analysis. Psychother Psychosom 2019;88:119-21.
49. Zimmerman M, Morgan TA, Stanton K. The severity of psychiatric disorders. World Psychiatry 2018;17:258-75.
50. Sonino N, Fava GA. A simple instrument for assessing stress in clinical practice. Postgrad Med J 1998;74:408-10.
51. Piolanti A, Offidani O, Guidi J et al. Use of the PsychoSocial Index (PSI), a sensitive tool in research and practice. Psychother Psychosom 2016;85:337-45.
52. Bond FW, Hayes SC, Baer R et al. Preliminary psychometric properties of the Acceptance and Action Questionnaire II: a revised measure of psychological inflexibility and experiential avoidance. Behav Ther 2011;42:676-88.
53. Fledderus M, Bohlmeijer ET, Fox JP et al. The role of psychological flexibility in a self-help acceptance and commitment therapy intervention for psychological distress in a randomized controlled trial. Behav Res Ther 2013;51:142-51.
54. Fava GA, Rafanelli C, Tomba E. The clinical process in psychiatry. J Clin Psychiatry 2012; 73:177-84.
55. Roth M. Some recent developments in relation to agoraphobia and related disorders and their bearing upon theories of their causation. Psychiatr J Univ Ott 1987;12:150-5.
56. Emmelkamp PMG, Bouman TK, Scholing A. Anxiety disorders. Chichester: Wiley, 1993.
57. Fava GA, Kellner R. Staging: a neglected dimension in psychiatric classification. Acta Psychiatr Scand 1993;87:225-30.
58. Cosci F, Fava GA. Staging of mental disorders: systematic review. Psychother Psychosom 2013; 82:20-34.
59. Guidi J, Tomba E, Cosci F et al. The role of staging in planning psychotherapeutic interventions in depression. J Clin Psychiatry 2017;78: 456-63.
60. Howard KI, Lueger RJ, Maling MS et al. A phase model of psychotherapy outcome: causal mediation of change. J Consult Clin Psychol 1993;61:678-85.
61. Rashid T. Positive psychology in practice: positive psychotherapy. In: David SA, Boniwell I, Conley Ayers A (eds). The Oxford handbook of happiness. Oxford: Oxford University Press, 2013:978-93.
62. Quoidbach J, Mikolajczak M, Gross JJ. Positive interventions: an emotion regulation perspective. Psychol Bull 2015;141:655-93.
63. Weiss LA, Westerhof GJ, Bohlmeijer ET. Can we increase psychological well-being? The effects of interventions on psychological well-being. PLoS One 2016;11:e0158092.
64. Fava GA, Cosci F, Guidi J et al. Well-being therapy in depression: new insights into the role of psychological well-being in the clinical process. Depress Anxiety 2017;34:801-8.
65. Segal ZV, Williams JMG, Teasdale JD. Mindfulness-based cognitive therapy for depression. New York: Guilford, 2002.
66. MacLeod AK, Luzon O. The place of psychological well-being in cognitive therapy. In: Fava GA, Ruini C (eds). Increasing psychological well-being in clinical and educational settings. Dordrecht: Springer, 2014:41-55.
67. Hayes SC, Strosahal K, Wilson KG. Acceptance and commitment therapy. New York: Guilford, 1999.
68. Padesky CA, Mooney K. Strengths based cognitive-behavioural therapy. Clin Psychol Psychother 2012;19:283-90.
69. Enright RD, Fitzgibbons RP. Forgiveness therapy. Washington: American Psychological Association, 2014.
70. Guidi J, Brakemeier EL, Bockting CLH et al. Methodological recommendations for trials of psychological interventions. Psychother Psychosom 2018;87:285-95.
71. Fava GA, Grandi S, Zielezny M et al. Cognitive behavioral treatment of residual symptoms in primary major depressive disorder. Am J Psychiatry 1994;151:1295-9.
72. Guidi J, Tomba E, Fava GA. The sequential integration of pharmacotherapy and psychotherapy in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis of the sequential model and a critical review of the literature. Am J Psychiatry 2016;173:128-37.
73. Fava GA, Rafanelli C, Grandi S et al. Prevention of recurrent depression with cognitive behavioral therapy: preliminary findings. Arch Gen Psychiatry 1998;55:816-20.
74. Fava GA, Ruini C, Rafanelli C et al. Six-year outcome of cognitive behavior therapy for prevention of recurrent depression. Am J Psychiatry 2004;161:1872-6.
75. Stangier U, Hilling C, Heidenreich T et al. Maintenance cognitive-behavioral therapy and manualized psychoeducation in the treatment of recurrent depression: a multicenter prospective randomized controlled study. Am J Psychiatry 2013;170:624-32.
76. Kennard BD, Emslie GJ, Mayes TL et al. Sequential treatment with fluoxetine and relapse-prevention CBT to improve outcomes in pediatric depression. Am J Psychiatry 2014;171: 1083-90.
77. Farb N, Anderson A, Ravindran A et al. Prevention of relapse/recurrence in major depressive disorder with either mindfulness-based cognitive therapy or cognitive therapy. J Consult Clin Psychol 2018;88:200-4.
78. Bockting CL, Klein NS, Elgersma HJ et al. The effectiveness of preventive cognitive therapy while tapering antidepressants compared with maintenance antidepressant treatment and their combination in the prevention of depressive relapse or recurrence (DRD study). Lancet Psychiatry 2018;5:401-10.
79. Bondolfi G, Jermann F, der Linden MV et al. Depression relapse prophylaxis with mindfulness-based cognitive therapy: replication and extension in the Swiss health care system. J Affect Disord 2010;122:224-31.
80. Godfrin KA, van Heeringen C. The effects of mindfulness-based cognitive therapy on recurrence of depressive episodes, mental health and quality of life: a randomized controlled study. Behav Res Ther 2010;48:738-46.
81. Kuyken W, Byford S, Taylor RS et al. Mindfulness-based cognitive therapy to prevent relapse in recurrent depression. J Consult Clin Psychol 2008;76:966-78.
82. Ma SH, Teasdale JD. Mindfulness-based cognitive therapy for depression: replication and exploration of differential relapse prevention effects. J Consult Clin Psychol 2004;72:31-40.
83. Segal ZV, Bieling P, Young T et al. Antidepressant monotherapy vs sequential pharmacotherapy and mindfulness-based cognitive therapy, or placebo, for relapse prophylaxis in recurrent depression. Arch Gen Psychiatry 2010;67:1256-64.
84. Teasdale JD, Segal ZV, Williams JMG et al. Prevention of relapse/recurrence in major depression by mindfulness-based cognitive therapy. J Consult Clin Psychol 2000;68:615-23.
85. Williams JMG, Crane C, Barnhofer T et al. Mindfulness-based cognitive therapy for preventing relapse in recurrent depression: a randomized dismantling trial. J Consult Clin Psychol 2014;82:275-86.
86. Kuyken W, Hayes R, Barrett B et al. Effectiveness and cost-effectiveness of mindfulness-based cognitive therapy compared with maintenance antidepressant treatment in the prevention of depressive relapse or recurrence (PREVENT): a randomised controlled trial. Lancet 2015;386:63-72.
87. Huijbers MJ, Spinhoven P, Spijker J et al. Discontinuation of antidepressant medication after mindfulness-based cognitive therapy for recurrent depression: randomised controlled noninferiority trial. Br J Psychiatry 2016;208:366-73.
88. Slade M, Blacke L, Longden E. Personal growth in psychosis. World Psychiatry 2019;18:29-30.
89. Penn DL, Mueser KT, Tarrier N et al. Supportive therapy for schizophrenia. Schizophr Bull 2004;30:101-12.
90. Fava GA, Rafanelli C, Tomba E et al. The sequential combination of cognitive behavioral treatment and well-being therapy in cyclothymic disorder. Psychother Psychosom 2011;80:136-43.
91. Nierenberg AA. An analysis of the efficacy of treatments for bipolar depression. J Clin Psychiatry 2008;69(Suppl. 5):4-8.
92. Eisendrath SJ, Gillung E, Delucchi KL et al. A randomized controlled trial of mindfulness-based cognitive therapy for treatment-resistant depression. Psychother Psychosom 2016;85:99-110.
93. Cladder-Micus MB, Speckens AEM, Vrijsen JN et al. Mindfulness-based cognitive therapy for patients with chronic, treatment-resistant depression: a pragmatic randomized controlled trial. Depress Anxiety 2018;35:914-24.
94. MacLeod AK. Suicidal behavior. The power of prospection. In: Wood AM, Johnson J (eds). The Wiley handbook of positive clinical psychology. Chichester: Wiley, 2016:293-304.
95. Brailovskaia J, Forkmann T, Glaesmer H et al. Positive mental health moderates the association between suicide ideation and suicide attempts. J Affect Disord 2019;245:246-9.
96. Ducasse D, Jaussent I, Arpon-Brand V et al. Acceptance and commitment therapy for the management of suicidal patients: a randomized controlled trial. Psychother Psychosom 2018;87:211-22.
97. Fava GA, Cosci F, Offidani E et al. Behavioral toxicity revisited: iatrogenic comorbidity in psychiatric evaluation and treatment. J Clin Psychopharmacol 2016;36:550-3.
98. Chouinard G, Chouinard VA. New classification of selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) withdrawal. Psychother Psychosom 2015;84:63-71.
99. Fava GA, Gatti A, Belaise C et al. Withdrawal symptoms after selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation: a systematic review. Psychother Psychosom 2015;84:72-81.

100. Fava GA, Benasi G, Lucente M et al. Withdrawal symptoms after serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor discontinuation: systematic review. Psychother Psychosom 2018;87:195-203.
101. Fava GA, Belaise C. Discontinuing antidepressant drugs. Psychother Psychosom 2018;87: 257-67.
102. Belaise C, Gatti A, Chouinard VA et al. Persistent postwithdrawal disorders induced by paroxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor, and treated with specific cognitive behavioral therapy. Psychother Psychosom 2014;83:247-8.
103. Vazquez C, Pérez-Sales P, Ochoa C. Posttraumatic growth. In: Fava GA, Ruini C (eds). Increasing psychological well-being in clinical and educational settings. Dordrecht: Springer, 2014:57-74.
104. Belaise C, Fava GA, Marks IM. Alternatives to debriefing and modifications to cognitive behavior therapy for post-traumatic stress disorder. Psychother Psychosom 2005;74:212-7.
105. McCracken LM, Morley S. The psychological flexibility model: a basis for the integration and progress in psychological approaches to chronic pain management. J Pain 2014;15:221-34.
106. Nierenberg B, Mayersohn G, Serpa S et al. Application of well-being therapy to people with disability and chronic illness. Rehab Psychol 2016;61:32-43.
107. Cole SW. Human social genomics. PLoS Genet 2014;10:e1004601.
108. Currier MB, Nemeroff CB. Depression as a risk factor for cancer. Annu Rev Med 2014;65:203-21.
109. Nemeroff CB, Goldschmidt-Clermont PJ. Heartache and heartbreak – the link between depression and cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol 2012;9:526-39.
110. Frederickson BL, Grewen KM, Algoes SB et al. Psychological well-being and the human conserved transcriptional response to adversity. PLoS One 2015;10:e0121839.
111. Sartorius N, Holt RIG, Maj M (eds). Comorbidity of mental and physical disorders. Basel: Karger, 2015.
112. Guidi J, Rafanelli C, Fava GA. The clinical role of well-being therapy. Nord J Psychiatry 2018;72:447-53.

DOI:10.1002/wps.20698

Construyendo una mente liberada y moderna: seis caminos de la patología a la eutimia

La nosología psiquiátrica tradicional se ha basado en gran parte en la idea de que el sufrimiento psicológico humano refleja una enfermedad latente[1]. Como señalan Fava y Guidi en su artículo[2], este concepto ha interferido con un enfoque más equilibrado y positivo. No es solo que el foco sobre el sufrimiento psicológico haya abrumado la atención necesaria a la experiencia positiva. También se trata de que el modelo de enfermedad latente subyacente al diagnóstico sindrómico proporcione una guía clínica mínima en relación con la naturaleza de la salud psíquica. Es evidente que la mejoría humana no es solo la ausencia de sufrimiento. Sin embargo, sin un enfoque más adecuado, los profesionales clínicos no reciben orientación sobre cómo girar su atención de la patología hacia la prosperidad psíquica de manera más significativa y coherente.

Sin embargo, si se adopta una estrategia diagnóstica basada en el proceso, surgen caminos claros desde la patología a la eutimia. Más que el desprendimiento eudaimónico, la eutimia denota la satisfacción equilibrada entre necesidades y anhelos humanos. Así como las emociones humanas angustiosas reflejan la frustración de anhelos centrales, las emociones humanas positivas y el bienestar reflejan su logro. Por ese motivo, podemos utilizar los anhelos humanos centrales reflejados dentro de los procesos patológicos para obtener una especie de plan de acción para la creación de la eutimia en sí misma.

En un enfoque evolutivo extenso para el diagnóstico basado en el proceso, los procesos de cambio se vinculan con variación, selección, retención y sensibilidad del contexto en por lo menos seis dimensiones psíquicas: afecto, cognición, atención, el yo, motivación y conducta manifiesta[3]. Como una serie, estas dimensiones psíquicas son luego intercaladas entre niveles de análisis social/cultural y genético/fisiológico.

El modelo de flexibilidad psicológica (PFM) subyacente a la terapia de aceptación y compromiso (ACT) contiene seis procesos patológicos conocidos de cambio que están apareados con seis procesos positivos de crecimiento psicológico[4,5]. Estos seis pares se alinean con las seis dimensiones que se acaban de enumerar.

En el campo del afecto, el proceso de cambio negativo de evitación experiencial va de la mano con el proceso positivo de aceptación experiencial; en el campo cognitivo, la fusión cognitiva y el entrelazamiento van junto con la defusión cognitiva; en las áreas de atención, la atención rígida al pasado y al futuro, a través de la cavilación y la preocupación, va a la par con la atención flexible, fluida y voluntaria al ahora; en el área del yo, la defensa de un yo conceptualizado va de la mano con una perspectiva de dar sentido a sí mismo y a una autopercepción continuada; en el área motivacional, las formas no saludables de cumplimiento, autogratificación o exigencias aversivas y basadas en reglas de evitación están emparejadas con los valores elegidos; en el campo de la conducta manifiesta, el perfeccionismo, la impulsividad o la procrastinación están emparejados con la adquisición comprometida y gradual de patrones más amplios de acción basados en valores.

Lo que no se suele notar en estos emparejamientos dentro del PFM es que están conectados por profundos anhelos humanos[6]. Considérense los que están centrados en la teoría de la auto-determinación, uno de los enfoques con mayor apoyo empírico a las necesidades humanas: sentido de pertenencia, autonomía y competencia[7]. El entrelazamiento con un yo conceptualizado puede considerarse como el manejo mental incorrecto de un anhelo de pertenecer, en el que la persona trata de obtener una membresía de grupo y conexión social o apoyo mediante la presentación de una persona que es especialmente capaz o está especialmente necesitada. Con el tiempo, el apego mental a lo especial mina el sentido de pertenencia al fomentar la pretensión narcisista y las formas de evasión/autoengrandecimiento de la "autoestima", o presentaciones coercitivas de lo patológico. Cualquiera de estas formas de ajuste disminuye la conexión saludable y eventualmente aleja a los demás. Por el contrario, se sabe que asumir la perspectiva y la percepción compartida fomentan la conexión genuina, el apego y la pertenencia.

De manera similar, el anhelo de autonomía o de significación autodirigida está manejado incorrectamente por el cumplimiento, la autogratificación y las exigencias basadas en reglas, pero se satisface con los valores elegidos; mientras que el anhelo de competencia está incorrectamente manejado por el perfeccionismo, la impulsividad o la procrastinación, pero se satisface con la construcción comprometida de patrones cada vez mayores de acción basada en los valores.

En todos estos emparejamientos, el anhelo profundo subyacente a los procesos patológicos del cambio no es el problema – la patología es simplemente la solución incorrecta a un reto humano correcto. Lo que conduce a las personas hacia la patología es el doble golpe de las contingencias a corto plazo y más ciertas, que dominan sobre las a más largo plazo y más probabilísticas, y una dependencia excesiva sobre la adaptación evolutivamente reciente de pensamiento simbólico y resolución de problemas.

Esas características generales se tratan en la ACT mediante tres pares restantes de procesos de cambio en el PFM. Al aprender habilidades de defusión cognitiva, el anhelo de comprensión y coherencia, que se vuelve cada vez más central a medida que se adquiere el lenguaje simbólico, puede cumplirse de manera más generalmente útil. En vez de tratar de alcanzar una coherencia literal, en que todos los pensamientos se alinean pulcramente de forma coherente y congruente, la persona aprende a apartarse de procesos cognitivos simbólicos que les permite tener un efecto en las opciones de vida basadas en la coherencia funcional - la comprensión sabia que proviene de permitir que pensamientos útiles guíen la conducta con base en su antecedente de operabilidad a más largo plazo, mientras que respetuosamente rechaza la invitación de la mente a cumplir con el resto.

De forma similar, en vez de tratar de satisfacer el anhelo innato de siempre "sentirse bien" –es decir, de sentir solo los acontecimientos cognitivamente evaluados como "buenos" o "deseables" (que en última instancia da lugar a una menor capacidad de sentir en absoluto)– se adopta una estrategia más de defusión para esas evaluaciones, lo que permite explorar emociones y sentir de manera más abierta y sin defensas innecesarias. Estas habilidades de aceptación satisfacen el anhelo de sentir, y permiten el uso del

conocimiento útil que contienen las emociones, conduciendo a más capacidad para disfrutar, apreciar, amar y estar bien. Por último, el anhelo de estar orientado puede centrarse menos en el pasado reflexionado o en el futuro mentalmente construido, y más en una conexión más profunda con lo que en realidad está presente, dentro y fuera.

Los procesos de cambio patológico pueden entonces considerarse como anhelos mal gestionados. Esta gestión anómala está causada por una discrepancia evolutiva entre procesos de aprendizaje de quinientos millones de años de antigüedad o incluso otros sistemas genéticos, epigenéticos, perceptuales, sensoriales y neurobiológicos más antiguos, y el dominio del razonamiento simbólico y la resolución de problemas que es de 200 a mil veces más reciente, pero que se ha puesto en esteroides en la era tecnológica moderna[8]. Al enfocarse en lo que yace por debajo de la patología, no obstante, se pone de manifiesto un camino hacia la eutimia.

La flexibilidad, la consistencia y la resiliencia que definen la eutimia son fomentadas por la gestión sana de los anhelos de pertenencia, coherencia, sentimiento, orientación, significado autodirigido y competencia, que a su vez fomenta la gestión psicológica sabia de los retos sociales/culturales y de salud física/biológica. Desde el punto de vista de los procesos de cambio, la psicopatología contiene en sí gran parte de la misma enseñanza en su evidencia de fuentes de gestión incorrecta de estos anhelos y retos muy similares.

La flexibilidad se basa en parte en el contexto creciente y consciente de sensibilidad que brinda la adopción de perspectiva y control de la atención voluntaria; la consistencia se fomenta por el mayor dominio motivacional de valores, y la adquisición de habilidades comprometidas con la acción; la resiliencia se fomenta por la mayor apertura emocional y cognitiva, y su capacidad para incorporar experiencias "negativas" y "positivas" en una vida que vale la pena vivir. Consideradas como un conjunto, estas habilidades del PFM fomentan la eutimia, pues nos permiten hacer un mejor trabajo evolucionando con un propósito, respaldado por formas psicosociales saludables de variación, selección, retención y sensibilidad de contexto.

Las personas con sufrimiento no están rotas. La gestión incorrecta de anhelos saludables ilumina un camino hacia la eutimia, si aprendemos cómo percibir la presencia de estos anhelos en lo patológico y orientarnos hacia su sana satisfacción.

Steven C. Hayes
Department of Psychology, University of Nevada, Reno, NV, USA

1. Hofmann SG, Hayes SC. Clin Psychol Sci 2019; 7:37-50.
2. Fava GA, Guidi J. World Psychiatry 2020;19:40-50.
3. Hayes SC, Hofmann SG, Stanton CE et al. Behav Res Ther 2019;117:40-53.
4. Hayes SC, Strosahl K, Wilson KG. Acceptance and commitment therapy: the process and practice of mindful change, 2nd ed. New York: Guilford, 2012.
5. Hayes SC. World Psychiatry 2019;18:226-7.
6. Hayes SC. A liberated mind: how to pivot toward what matters. New York: Avery, 2019.
7. Deci EL, Ryan RM. Psychol Inquiry 2000;11: 227-68.
8. Hayes SC, Sanford B. J Exp Anal Behav 2014; 101:112-29.

DOI:10.1002/wps.20715

(Hayes SC. Constructing a liberated and modern mind: six pathways from pathology to euthymia. World Psychiatry 2020;19:51-52)

Especificidad en la búsqueda de eutimia

En su incisivo artículo, Fava y Guidi[1] plantean que las terapias, además de aliviar síntomas o sufrimiento, deberían tener la meta más ambiciosa de ayudar a los pacientes a alcanzar un estado eutímico que incluya bienestar psíquico, afectos positivos y flexibilidad. En cierta forma, proponen que los tratamientos vayan más allá del " estándar oro" de remisión a un "estándar platino" que pudiera conferir más beneficios en lo que respecta a calidad de vida y prevención de recaídas.

Se dispone de evidencia a partir de dos estudios de terapia de bienestar (WBT) para la depresión que se centran en el logro del bienestar que pueda dar lugar a mejor prevención de recaídas que la observada con el tratamiento clínico o la terapia cognitiva conductual estándar (TCC)[2]. Sin embargo, la única comparación directa de WBT y TCC para la depresión que midió el bienestar reveló mejoras significativas en uno (crecimiento personal) de los seis dominios de las escalas de Bienestar Psicológico (PWB) para WBT y en dos dominios (propósito en la vida y autoaceptación) para TCC[2]. Otro estudio pequeño que comparó WBT con TCC para el trastorno de ansiedad generalizada refirió ventajas para WBT en los seis dominios de las escalas de PWB.

Además de WBT, Fava y Guidi señalan que otras dos psicoterapias basadas en la evidencia tienen características que pueden ser útiles para alcanzar estados de eutimia. La terapia cognitiva basada en mindfulness (TCCM) incluye métodos cuyo propósito es promover una actividad mental de atención plena, no crítica, que pueda ayudar a las personas a alcanzar una vida satisfactoria. La psicoterapia de aceptación y compromiso (ACT) utiliza el mindfulness y la concienciación para promover flexibilidad y aceptación.

WBT, TCCM y ACT tienen atractivo cada una de ellas, para la búsqueda de la eutimia, pues sus mecanismos de acción propuestos y objetivos van más allá del alivio de los síntomas. Estas modalidades de tratamiento, sobre todo la WBT, han enriquecido nuestras opciones de tratamiento al proporcionar métodos bien articulados para mejorar el bienestar. Sin embargo, se desconoce si los tratamientos con métodos específicos para promover el bienestar son necesarios cuando los objetivos se extienden a alcanzar el "estándar platino" de la eutimia.

Un metaanálisis[3] de estudios que utilizaron escalas PWB o el Proceso Continuo de Salud Mental - Formulario Breve, que evalúa los seis dominios de bienestar[1], reveló una magnitud de efecto moderada global para las psicoterapias, siendo las más habituales WBT, mindfulness y ACT. Sin embargo, los estudios en este metaanálisis no incluyeron varios de los tratamientos psiquiátricos más ampliamente utilizados (como farmacoterapia, TCC y psicoterapia interpersonal), debido a que las investigaciones de esas estrategias no han utilizado las escalas antes mencionadas.

La psiquiatría y la psicología han estado impulsadas en gran parte por un "sesgo hacia la enfermedad". En consecuencia, las evaluaciones de los resultados en casi todos los estudios de tratamiento se han centrado en alto grado, o únicamente, en medir el cambio en los síntomas, no en elementos de bienestar psíquico. No obstante, hay cierta evidencia que indica que estrategias diferentes a WBT, mindfulness y ACT pueden tener un efecto en las funciones descritas por Fava y Guidi en su definición de eutimia.

Por ejemplo, en un metaanálisis de estudios de antidepresivos en pacientes con fibro-

mialgia[4] se observó un efecto moderado de la farmacoterapia en variables de bienestar. Otros estudios de antidepresivos han comunicado cambios positivos en el bienestar tras el tratamiento con sertralina, levomilnaciprán ER, venlafaxina y desvenlafaxina. En estos estudios se utilizaron diversas escalas para medir componentes de bienestar, ninguna de las cuales fue tan completa como las escalas PWB. Sin embargo, las mejoras en funciones como vitalidad, funcionamiento interpersonal y bienestar global sugieren que los antidepresivos pueden generar beneficios además del alivio sintomático.

Se han realizado varios estudios que sugieren que psicoterapias diferentes a WBT, TCCM y ACT podrían ser útiles para alcanzar la eutimia. En uno de estos estudios, iraníes en duelo tratados con TCC tuvieron mejoras significativamente mayores en el bienestar espiritual (definido como "estabilidad en la vida, paz, equilibrio y armonía, y sentir una relación cercana consigo mismo, con Dios y con el entorno")[5]. Otro estudio sobre TCC mostró mayor beneficio que un control activo sobre el bienestar emocional[6], mientras que la investigación sobre TCC en mujeres VIH+ reportó aumentos significativos en el bienestar psicológico y espiritual en comparación con un grupo control psicoeducacional[7]. Se ha demostrado también que la implementación digital de TCC mejora el bienestar. Se observaron ventajas importantes versus tratamientos control en las puntuaciones de la Escala de Bienestar Mental de Warwick-Edinburgh, en un programa informático de TCC online en pacientes con insomnio[8].

La logoterapia, un tratamiento enfocado principalmente a ayudar a que los pacientes encuentren un sentido de propósito en la vida se ha investigado raras veces en estudios aleatorizados controlados. Sin embargo, hay datos que indican que puede mejorar el bienestar. El propósito en la vida mejoró en una investigación de logoterapia individual en pacientes hospitalizados con parálisis[9].

La terapia ocupacional, un tratamiento con un mecanismo de acción propuesto muy diferente, es otra estrategia que ayudar a alcanzar estados de eutimia. Una investigación amplia de este tratamiento versus un grupo control sin tratamiento informó sobre beneficios significativos en la promoción del bienestar, incluyendo vitalidad, funcionamiento social y satisfacción en la vida[10].

Es difícil comparar resultados de estudios sobre el bienestar, porque utilizan diferentes diseños y medidas. Las definiciones de bienestar y eutimia de Fava y Guidi, y su medición mediante las escalas PWB, abarcan más dominios y funciones que las que por lo general se han evaluado en otros estudios. Sin embargo, evidencia disponible sugiere que los tratamientos que no plantean un mecanismo de acción específico para mejorar el bienestar pueden tener alguna capacidad para ayudar a los pacientes a orientarse hacia la eutimia.

Hay varias explicaciones posibles para la falta de especificidad en promover el bienestar. Los síntomas de una enfermedad como la depresión interfieren con experiencias de bienestar, de manera que cualquier tratamiento que reduzca sus síntomas puede potencialmente mejorar el bienestar. Por otra parte, diversos métodos de tratamiento podrían mejorar el bienestar al operar a través de vías comunes como las que influyen en los procesos neurobiológicos que determinan experiencias subjetivas de bienestar psíquico. Las influencias terapéuticas inespecíficas o no cuantificadas pueden mejorar el bienestar (por ejemplo, efecto placebo positivo, activación de la conducta, elementos inespecíficos de todas las psicoterapias eficaces).

Aunque no se ha realizado suficiente investigación para respaldar o refutar estas posibles explicaciones, hay indicios de estudios previos de que los mecanismos de acción específicos postulados pueden no ser necesarios para conferir beneficios específicos. Por ejemplo, se ha visto que los antidepresivos tienen una fuerte influencia sobre el pensamiento negativo, una esfera supuesta de la TCC, mientras que la TCC mejora la energía, el interés y otros síntomas objetivo de los antidepresivos.

Fava y asociados han sido líderes en el desarrollo de la WBT y en ayudar a profesionales clínicos e investigadores a comprender la importancia del bienestar como objetivo del tratamiento. Ahora, con su llamada a la búsqueda de la eutimia, nos retan a ampliar significativamente nuestra conceptualización del tratamiento psiquiátrico y a buscar formas de ayudar a los pacientes a maximizar su funcionamiento en dominios como crecimiento personal, autoaceptación y propósito en la vida.

WBT, TCCM y ACT ofrecen considerables perspectivas favorables para alcanzar esos objetivos de tratamiento. Sin embargo, es posible que otras estrategias también puedan promover el bienestar y el "estándar platino" de la eutimia. ¿No deberían todos los tratamientos psiquiátricos buscar la eutimia como la han definido Fava y Guidi?

Jesse H. Wright
University of Louisville Depression Center, University of Louisville Medical School, Louisville, KY, USA

1. Fava GA, Guidi J. World Psychiatry 2020;19:40-50.
2. Fava GA, Rafanelli C, Cazzaro M et al. Psychol Med 1998;28:475-80.
3. Weiss LA, Westerhof GJ, Bohlmeijer ET. PLoS One 2016;11:e0158092.
4. O'Malley PG, Balden E, Tomkins G et al. J Gen Intern Med 2000;15:659-66.
5. Khashab AS, Kivi HG, Fathi D. Iran J Psychiatry 2017;12:93-9.
6. Hadinia A, Meyer A, Bruegger V et al. Front Psychol 2017;7:1975.
7. Jensen SE, Pereira DB, Buscher I et al. Health Psychol 2013;32:227-30.
8. Espie CA, Emsley R, Kyle SD et al. JAMA Psychiatry 2019;76:21-30.
9. Julom AM, de Guzman R. Int J Psychol Psychological Ther 2013;13:357-71.
10. Clark F, Jackson J, Carlson M et al. J Epidemiol Commun Health 2012;66:782-90.

DOI:10.1002/wps.20716

(Wright JH. Specificity in the pursuit of euthymia. World Psychiatry 2020;19:52–53)

Por qué el campo de la filosofía moral debe guiar cualquier discusión sobre bienestar

Fava y Guidi[1] plantean que "la atención clínica al bienestar psicológico exige un modelo integrativo que pueda designarse bajo el concepto de eutimia". Agradecemos el llamado a los psiquiatras para que adopten un enfoque integrador del bienestar que investigue, debata y fomente el bienestar "positivo", además de enfocarse en el trastorno. El reto será lograr esto y a la vez mantener a la profesión relativamente libre de juicios de valor acerca de cómo las personas deberían vivir sus vidas.

Lamentablemente, tras un milenio de trabajo filosófico no se ha logrado encontrar una forma de operacionalizar el bienestar positivo y negativo sin asumir que la evaluación subjetiva de la vida de la propia persona es válida, ni prescribir una defini-

ción sobre lo que constituye el bienestar de un individuo. Cualquiera que sea el camino que elija la psiquiatría, debe hacerse con plena conciencia de qué suposiciones se están haciendo y cuán viables pueden ser.

Uno de los peores errores en la historia de la psiquiatría fue la identificación de la homosexualidad como un trastorno antes de los cambios en la década de los 80s. Esto surgió de la adopción de definiciones de lo que constituía una vida normal, "buena", en consonancia con las teorías psicoanalíticas de la época. Desde entonces, la psiquiatría ha tratado de no adoptar suposiciones, favoreciendo identificar un trastorno en función de las observaciones de grupos de síntomas objetivos. Para asegurar que los síntomas no representen simplemente diferencias individuales saludables, el diagnóstico también debe mostrar que estos síntomas causan un trastorno clínicamente significativo o una alteración significativa en un dominio importante de la vida del individuo.

El grado en el cual la psiquiatría ha logrado identificar correctamente trastornos de alguna manera carente de valor, sigue siendo objeto de debate, pero el trabajo de las últimas décadas ha sido un intento para conseguirlo. Si el campo opta por aceptar un modelo de bienestar positivo más amplio (o incluso indicadores individuales de bienestar positivo), entonces los juicios de valor tienen que reintroducirse de manera radical. En la actualidad los trastornos están justificados basándose en grupos de síntomas observados, lo cual probablemente será suplantado por un modelo neuropsiquiátrico cuando la tecnología permita la especificación del funcionamiento biológico desordenado. Añadir cualquier cosa a este modelo implica cuestiones cargadas de valor en relación a lo que se debería añadir, por qué y en base a la opinión de quién debería basarse la inclusión. Al hacerlo, debemos mantenernos conscientes de que la homosexualidad fue patologizada en base en la opinión de expertos y suposiciones aparentemente válidas, respaldada por un modelo psicológico rigurosamente desarrollado. Sería arrogante asumir que, en nuestra época, a diferencia de cualquier otra previa, ahora podemos decidir lo que constituye un buen funcionamiento. Este problema se aplica independientemente de si uno desea remplazar el DSM, añadir consideraciones adicionales o situar ese manual dentro de un modelo más amplio.

Desde el punto de vista filosófico, aparte de la ausencia de trastorno, el bienestar puede definirse subjetivamente por la propia opinión de la persona, o normativamente por la satisfacción de criterios definidos externamente. En la economía y la política, ha habido un enfoque en utilizar la propia satisfacción de las personas con sus vidas como un parámetro subjetivo de su bienestar, de manera muy simple preguntando, en una escala de 0 a 10, "considerando todas las cosas, ¿qué tan satisfecho está con su vida?" Este parámetro recientemente fue adoptado por la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE)[2] –una organización intergubernamental integrada por 36 países miembros– como una medida central del desempeño social, la intervención de asistencia sanitaria y la política.

Esta medida parece justa y carente de valor, por cuanto todas las personas pueden medirse en la misma escala, y tienen la libertad para basar su respuesta en cualquier parte de su vida que evalúen y en cualquier forma que quieran evaluarlas. Sin embargo, A. Sen ganó el Premio Nobel en economía en parte por críticas a este enfoque subjetivo. En resumen, resaltó que las personas que viven en pobreza, con mala salud, pueden considerarse muy satisfechas, simplemente porque desconocen cualquier otra alternativa[3]. De hecho, podrían tener una puntuación más alta que una persona rica en una sociedad bien abastecida. De forma similar, las personas adoctrinadas para creer que están en buena situación (a través de propaganda del estado o el control del culto) pueden calificarse a sí mismas como más satisfechas con su vida que otras personas. Las evaluaciones subjetivas del propio bienestar exigen información y capacidades cognitivas; por consiguiente, adoptar este enfoque puede ser particularmente problemático al evaluar pacientes psiquiátricos.

Si no se puede definir completamente el bienestar como la ausencia de trastorno, ni como el juicio subjetivo del propio individuo sobre su vida; solo queda el enfoque normativo basado en criterios establecidos por otros. La calidad de estas descripciones ha fluctuado de las características basadas en los propios puntos de vista de los investigadores, hasta el enfoque ético de la virtud a partir de Aristóteles[4], siendo sometidas a evaluación y refinamiento durante milenios basándose en el método filosófico. Ese método (del cual la ciencia es un caso especial) implica lógicamente explorar inconsistencias y paradojas, y busca falsificar la teoría mediante contra-argumentos lógicos. Esta ética de la virtud, bien articulada y defendible, de lo que debería constituir una serie de criterios para el bienestar, se describe ampliamente en los libros de texto para los cursos de filosofía de pregrado.

No obstante, pese a los criterios actuales que se suelen considerar vinculados a la ética de la virtud[5], el modelo es complejo, y no hay disponible actualmente medidas de criterios de ética de la virtud. Esta confusión es un buen ejemplo de por qué la interacción con filósofos es esencial para comprender y articular los matices de la teoría. Desde luego, no todos los enfoques normativos están basados en la ética de la virtud, como el Índice de Bienestar de WHO-5[6]. Este cuestionario de la felicidad, elaborado de una manera completamente positiva, ha sido diseñado para medir cinco dominios específicos en la vida de los individuos. En cualquier caso, todos los relatos normativos del bienestar especifican para otros qué es la felicidad y, por lo tanto, epitomizan la forma exacta de los juicios de valor que la psiquiatría ha tratado de purgar.

Apreciamos la contribución provocativa de Fava y Guidi para avanzar a una psiquiatría que incluya bienestar positivo, y nosotros mismos hemos hecho llamadas similares en psicología clínica, en las que igualmente se podría aplicar cualquier crítica[7,8]. Nos entusiasma ver la publicación de estas ideas radicales en una revista de psiquiatría tradicional y nos alienta la aparición de su artículo como artículo elegido para publicarse junto con comentarios. Este es un debate muy importante que está pendiente.

Sin embargo, nuestro argumento clave es que el debate debe asumir la consideración total de las suposiciones subyacentes (a menudo profundamente sepultadas y no intuitivas) que son inherentes a cualquier definición de bienestar, independientemente de si la descripción se basa en criterios de ausencia de trastorno, subjetivos o normativos. Además, dicho debate debe fundamentarse en la disciplina de la filosofía.

Desde su origen, la filosofía ha tenido precisamente este debate sobre lo que constituye el bienestar (o la "buena vida") y cómo debería utilizarse en la práctica. Por consiguiente, en relación con la naturaleza del bienestar, solo la filosofía ha desarrollado las herramientas epistemológicas relevantes, ha producido la mayor parte del enorme conjunto de conocimiento humano sobre este tema, y todavía capacita a profesionales para especializarse en este tema exacto. A pesar de esto, otros campos han descuidado este trabajo y la oportunidad para la colaboración interdisciplinaria. Tal negligencia ha dado lugar a enfoques ya invalidados en la filosofía y que producen

daño potencial cuando se aplican. La psiquiatría no debe cometer este error.

Como señalan Fava y Guidi, el beneficio para la psiquiatría de incorporar los conceptos correctos de bienestar positivo es enorme. Y también lo son los costos de interpretarlo incorrectamente.

Alex M. Wood, Adam T. Davidson
London School of Economics and Political Science, London, UK

1. Fava GA, Guidi J. World Psychiatry 020;19:40-50.
2. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). How's life?: measuring-well-being. Paris: OECD, 2011.
3. Sen A. Oxford Econom Pap 1983;35:153-69.
4. Aristotle (translated by Ross WD, Brown L). The Nicomachean ethics. Oxford: Oxford University Press, 2009.
5. Ryff CD. Psychother Psychosom 2014;83:10-28.
6. World Health Organization (WHO). Wellbeing measures in primary health care/The Depcare project. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 1998.
7. Wood AM, Tarrier N. Clin Psychol Rev 2010;30: 819-29.
8. Johnson J, Wood AM. Cogn Ther Res 2017;41: 335-49.

DOI:10.1002/wps.20717

(Wood AM, Davidson AT. Why the field of moral philosophy must guide any discussion on well-being. World Psychiatry 2020;19:53–55)

Sufrimiento eutímico y psicología de la sabiduría

En el artículo de Fava y Guidi[1], la eutimia se define como la "falta de alteraciones del estado de ánimo que puedan clasificarse bajo etiquetas diagnósticas", "afectos positivos" y "bienestar psicológico". Por consiguiente, un buen estado de ánimo es eutímico. Sin embargo, ¿qué hay sobre el mal estado de ánimo y sufrimiento que no pueden englobarse bajo etiquetas diagnósticas? La vida no es un jardín de rosas. Todos los seres humanos experimentan enfermedades, fracasos, conflictos con otros, problemas con niños o el cónyuge, problemas económicos o disputas legales. Sería una alteración mental sentirse feliz en esas circunstancias. ¿Está la eutimia limitada a afectos positivos o momentos felices, o debería incluir todas las formas de estado de ánimo "normal"?

El que no todas las tribulaciones y sentimientos negativos reúnan automáticamente los requisitos de un trastorno lo confirma la CIE-10, que proporciona códigos separados (códigos Z) para situaciones negativas en la vida como la pérdida de trabajo, exclusión social o desgaste profesional. Si las personas se sienten infelices cuando se ven agobiadas por sucesos negativos de la vida, eso no es un trastorno mental sino "sufrimiento sano". Es muy importante no medicalizar tales problemas cotidianos[2]. En la práctica clínica, hay muchas personas que contactan a médicos especialistas debido a sufrimiento sano. Necesitan una evaluación profesional así como algunos consejos.

Necesitamos criterios diagnósticos para un mal estado de ánimo sano. Tales criterios incluyen adecuación situacional del tipo e intensidad de la reacción emocional, autoevaluación, controlabilidad, cumplimiento de las normas individuales y sociales, y ausencia de signos y síntomas psicopatológicos específicos[3]. Las personas sanas con un mal estado de ánimo normal muestran consistencia en su conducta y sus valores, manifiestan dominio del entorno, se aceptan a sí mismas, tienen relaciones positivas con otros, flexibilidad y resiliencia para continuar con los menesteres cotidianos[4]. Así que, el sufrimiento y el mal estado de ánimo sanos deberían incluirse en el concepto de eutimia.

¿De qué manera pueden las intervenciones lidiar con un concepto tan amplio como la eutimia? Básicamente hay cuatro enfoques diferentes para fomentar la eutimia.

El primero es deshacerse del mal estado de ánimo mejorando el bienestar a través de un aumento de las actividades y experiencias placenteras[5]. La "terapia de regeneración"[6] involucra a las personas en ejercicios positivos y de autocuidado, desde juegos de mesa hasta actividades culturales y sociales, relajación y reencontrarse a sí mismas. Los efectos positivos de estas intervenciones fueron demostrados en relación con el estado de ánimo deprimido o la intolerancia al sufrimiento y a la capacidad para trabajar. Lo fundamental es que, si se está bajo estrés, hay que hacer algo positivo para uno mismo o mimarse uno mismo.

La segunda estrategia también tiene como propósito contrarrestar el mal estado de ánimo, esta vez enseñando cómo generar directamente emociones positivas. La "terapia de eutimia"[7] enseña el arte de disfrutar y de experimentar placeres. La "terapia de bienestar"[1] enseña a las personas a centrarse en los componentes de un estado de ánimo positivo mediante la auto-observación, cambio de cogniciones disfuncionales y promoción de actividades. Estudios sobre estas intervenciones mostraron efectos positivos en pacientes deprimidos o psicosomáticos a nivel transdiagnóstico. Lo fundamental es mejorar la capacidad del individuo para generar emociones positivas.

Un tipo de enfoque diferente está representado por las terapias basadas en "mindfulness y aceptación"[8]. Su objetivo principal no es deshacerse de emociones y cogniciones negativas, sino más bien modificar la relación de los individuos con su estado emocional, sus experiencias y el contexto de vida. Esto se realiza potenciando la percepción y la aceptación de sentimientos desagradables a través de la práctica de la atención plena y la defusión cognitiva. Los procesos de compromiso y cambio de conducta se basan en el contacto con el momento presente. El mal estado de ánimo se acepta y puede todavía seguir presente después del tratamiento. Este enfoque implícitamente tiene un concepto de eutimia más amplio, que incluye por igual estados de ánimo malos y positivos. La cuestión fundamental es aceptar y adaptarse uno mismo a algo que no se puede cambiar.

Otra estrategia que va en la misma dirección, es la "terapia de sabiduría"[9]. La psicología en las diversas etapas de la vida describe la sabiduría como una capacidad psicológica que tienen todas las personas, esencial para hacer frente a problemas graves, irreversibles o irresolubles; pero también para abordar dilemas cotidianos, como la decisión de quedarse en casa con un niño enfermo o ir a trabajar. De modo similar a otras capacidades psicológicas, hay alrededor de una docena de subdimensiones, como el reconocimiento de la realidad (conocimiento factual y de procedimiento, contextualismo, relativización de problemas y aspiraciones), dominio de emociones (percepción y aceptación de emociones, serenidad), aceptación de limitaciones personales (auto-relativización, distancia de sí mismo), esclarecimiento y autoafirmación de objetivos y valores (relativismo de valores, perdón y aceptación del pasado, tolerancia a la incertidumbre, perspectiva a largo plazo) y competencias para interactuar (cambio de perspectiva, empatía).

La "terapia de sabiduría" proporciona estrategias para trasladar estas subdimen-

siones hacia el tratamiento. La evidencia indica que funciona en pacientes con graves trastornos de ajuste[9]. El objetivo de la intervención es aprender cómo lidiar con malos y buenos momentos por igual. La eutimia se puede definir como un estado de sabiduría en el cual las personas se sienten tranquilas consigo mismas y el mundo, su pasado, presente y futuro, en buenos y malos momentos, y no se descorazonan ni se desalientan ante las adversidades y las dificultades.

El concepto de eutimia debería reflejar la existencia cotidiana de los seres humanos. La felicidad está limitada a muy pocos momentos en la vida. Las exigencias, dificultades, cargas llenan el resto del tiempo. La dorsalgia, el trabajo intenso o conducir un automóvil por calles congestionadas no produce felicidad. Pero no obstante hay eutimia. El problema de las enfermedades mentales es que las personas están demasiado abrumadas y alteradas por las dificultades cotidianas, mientras que las personas sanas tienen resiliencia y pueden lidiar con los malos momentos.

No deberíamos crear la comprensión errónea de que la felicidad es el objetivo a perseguir en nuestras intervenciones. Esto puede conducir a decepción. Más bien, el dominio de las cargas y exigencias excepcionales y cotidianas, y no obstante cómo "sentirse bien" (no feliz, sino eutímico) debería ser el objetivo.

Michael Linden
Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

1. Fava GA, Guidi J. World Psychiatry 2020;19:40-50.
2. Hofmann B. Med Health Care Philosophy 2016; 19:253-64.
3. Linden M, Psychotherapeut 2013;58:249-56.
4. Ryff CD. Psychother Psychosom 2014;83:10-28.
5. Lewinsohn PM, Sullivan JM, Grosscup SJ. Psychother Theory Res Pract 1980;17:322.
6. Otto J, Linden M. Chronic Stress 2018;2:1-7.
7. Lutz R. Beiträge zur genusstherapie. Freiburg: Lambertus, 2000.
8. Hayes SC, Strosahal K, Wilson KG. Acceptance and commitment therapy. New York: Guilford, 1999.
9. Linden M. J Cogn Psychother 2008;22:4-14.

DOI:10.1002/wps.20718

(Linden M. Euthymic suffering and wisdom psychology. World Psychiatry 2020;19:55–56)

Comprendiendo el estado de ánimo en los trastornos mentales

Los síntomas y trastornos del estado de ánimo se han convertido en un importante problema de salud y en la principal causa de discapacidad a nivel mundial. En casi todas las ramas de la medicina, la fisiología constituye la base de la fisiopatología. En cambio, la psiquiatría carece de una idea científicamente fundamentada sobre el funcionamiento normal. Esto es aplicable, en particular, al estado de ánimo. Los sistemas de clasificación psiquiátrica conceptúan el desánimo y las fluctuaciones del estado de ánimo como simples patologías. La psicología positiva constantemente confunde estado de ánimo optimista con salud mental. El artículo de Fava y Guidi[1] es una alternativa refrescante a estos enfoques tradicionales del estado de ánimo y sus trastornos. Es importante que el modelo integrativo de los autores tiene en cuenta la función adaptativa del estado de ánimo.

Los mecanismos biológicos subyacentes al estado de ánimo están altamente conservados y generalizados en las especies[2]. Esto sugiere que el estado de ánimo tiene una función esencial para la supervivencia y la reproducción. El sistema de recompensa del cerebro es un centro importante de regulación del estado de ánimo. Durante toda la evolución, este sistema ha aumentado su tamaño relativo desde los roedores hasta los humanos, sugiriendo que el estado de ánimo es más importante en humanos que en otros animales[3]. ¿Cuáles son las funciones ancestrales y actuales del estado de ánimo?

Desde una perspectiva ecológica, el estado de ánimo funciona como un mecanismo de toma de decisiones lentamente cambiante que regula el enfoque individual y la conducta de evitación. Esta regulación está basada en la tasa esperada de recompensa en un periodo más prolongado[2]. Los profesionales clínicos están acostumbrados a centrarse en sucesos vitales pasados fácilmente recordados –más que en cambios de las tasas de recompensa esperada en el futuro– al explorar las causas de sufrimiento y emociones negativas. Esto suele dar lugar a una comprensión incorrecta de los estados de ánimo que están separados de cualquier estímulo desencadenante inmediato. Un buen ejemplo son las fluctuaciones del estado de ánimo estacionales que están causadas por una reducción lenta inadvertida o un aumento ligero de la tasa de recompensa[4]. La poeta estadounidense E. Dickinson describió la naturaleza de la regulación del estado de ánimo en su poema "Tan imperceptiblemente como el duelo, el verano se ha alejado", que vincula los ciclos del estado de ánimo con el entorno.

En términos científicos, el estado de ánimo integra percepciones y experiencias emocionales a lo largo del tiempo. Cuando una persona experimenta una serie de no-recompensas o castigos en el curso del tiempo, puede desarrollar un estado depresivo. Suele requerirse una situación segura perdurable y recompensas repetidas para modificar esta actitud negativa, aversiva al riesgo, y mejorar las expectativas sobre el grado de recompensa futura. ¿Cuál es la función de este desbordamiento emocional? Refleja una suposición específica sobre el entorno, es decir, que las amenazas y las recompensas vienen en ciclos. En la Edad de Piedra, un arbusto de zarzamoras seco predecía más arbustos secos. Una gacela cazada con éxito predecía más suerte en la cacería. En muchos casos, recompensas y no-recompensas siguen apareciendo en ciclos y el estado de ánimo es adaptativo. Sin embargo, cuando se aplica a trabajos o a la búsqueda de una pareja en una gran ciudad, los grados de recompensas y castigos pueden no ser cíclicos, sino aleatorios. En consecuencia, los desbordamientos emocionales pueden ser disfuncionales. Los profesionales clínicos deben ayudar a los pacientes a diferenciar el estado de ánimo funcional del disfuncional, calculando los futuros grados de recompensa en situaciones individuales.

En seres humanos, el estado de ánimo tiene una valencia subjetiva. Sin embargo, también regula sistemas cognitivos y fisiológicos más primarios del organismo, como niveles de actividad y el umbral para detectar recompensas y amenazas, también referido como sesgo cognitivo. Es importante que los profesionales clínicos distingan estos aspectos del estado de ánimo, debido a que sus sustratos neurales difieren. La neurotransmisión serotoninérgica es especialmente importante para el estado de ánimo como valencia subjetiva y sesgo de negatividad cognitiva, mientras que las catecolaminas regulan los niveles de motivación y actividad[5].

Los psiquiatras evolucionistas explican la alta prevalencia del desánimo al referirse al «principio detector de humo»[6]. Este plantea que, ante la incertidumbre, la

regulación del estado de ánimo prefiere el desánimo al estado de ánimo exaltado, dado que el resultado de este último puede ser la muerte debido a que se pasen por alto riesgos, mientras que los costos del desánimo incluyen oportunidades perdidas y sufrimiento, lo que no tiene mucha importancia desde una perspectiva evolucionista. Como resultado, es importante detectar incertidumbre en los cálculos subjetivos de grados de recompensa futura en pacientes que padecen desánimo.

La prevalencia creciente de sufrimiento por una regulación inadaptada del ánimo puede reflejar discordancia entre el estado de ánimo y los entornos modernos. Ha habido una disminución espectacular en los riesgos ambientales, que se refleja en la disminución de las tasas de guerras, homicidios y cantidades de animales peligrosos. Por consiguiente, los sistemas del estado de ánimo son más visibles y se parecen más a detectores de humo sensibles y propensos a error en un mundo en el que velas, calentarse con fuego y fumar han pasado de moda. Además, el estado de ánimo no es específico de un determinado dominio[7]. No se puede tener al mismo tiempo un estado de ánimo exaltado en el trabajo y un estado de ánimo decaído en familia. El estado de ánimo es general, posiblemente porque en tiempos ancestrales las oportunidades de recompensa estaban muy correlacionadas. Una inundación destruía casi todas.

Otro buen ejemplo de una posible discordancia entre estado de ánimo y entorno es el duelo. En nuestro entorno ancestral, el duelo puede haber tenido la función de motivar la búsqueda de seres queridos que simplemente no regresaban al campamento[8]. Hoy en día, el duelo es principalmente una respuesta a una pérdida definitiva en la cual la tristeza prolongada se ha vuelto inadaptativa. Memorias vívidas, voces alucinadas y presencias percibidas de un ser querido se preparan para una búsqueda costosa e inútil. En consecuencia, la psiquiatría moderna tiene buenos motivos para desarrollar estrategias terapéuticas para individuos que sufren un duelo prolongado.

Dado que la relación entre estado de ánimo y entorno es subjetiva, principalmente inconsciente y compleja, la psiquiatría tiene la tendencia a ignorar por completo esta relación. En el DSM-5, el entorno no desempeña un papel en el diagnóstico de los trastornos de ánimo. El desánimo asociado a síntomas como anhedonia, bajos niveles de energía y pensamiento negativo definen un episodio depresivo mayor. Este concepto diagnóstico adquiere sentido en un entorno con un grado de recompensa constantemente elevado. Sin embargo, no todos los entornos en este planeta cumplen con esta descripción. Nuestros sistemas diagnósticos tienen el peligro de medicalizar problemas sociales y ambientales reales. La distimia y la depresión leve pueden ser una respuesta adaptativa a condiciones adversas prolongadas y esperadas de manera realista. Como resultado, es importante que los profesionales clínicos consideren cuidadosamente las circunstancias vitales individuales en las que sobreviene un trastorno del estado de ánimo. Enfrentar la adversidad duradera, el optimismo inducido por la terapia y los fármacos que mejoran el estado de ánimo, pueden incrementar el riesgo de trauma físico y mental, e incluso de muerte[2].

En conjunto, un punto de vista evolutivo ayuda a ver el estado de ánimo como el producto de interacciones entre mecanismos neurobiológicos y las estructuras que damos a nuestras sociedades y entornos. El enfoque de Fava y Guidi tiene el potencial de identificar estas interacciones y de fomentar el desarrollo de planes terapéuticos individuales que se correspondan con ellas.

En la terapia de bienestar expuesta por Fava, la auto-observación y el diario estructurado ayudan a identificar influencias complejas del entorno sobre el bienestar en periodos más prolongados[9]. Poner el foco en situaciones positivas y la eutimia permite identificar grados de recompensa esperada que son cruciales para la regulación del estado de ánimo. Funcionamiento equilibrado, flexibilidad, adaptación, apertura, aprendizaje dependiente de la etapa, percepción, macroanálisis, aceptación, autonomía, crecimiento y florecimiento son las palabras clave de este oportuno y prometedor enfoque.

Gregor Hasler
Unit of Psychiatry Research, University of Fribourg, Fribourg, Switzerland

1. Fava GA, Guidi J. World Psychiatry 2020;19:40-50.
2. Nettle D, Bateson M. Curr Biol 2012;22:R712-21.
3. Hasler G. Psychother Psychosom 2016;85:255-61.
4. Golder SA, Macy MW. Science 2011;333:1878-81.
5. Homan P, Neumeister A, Nugent AC et al. Transl Psychiatry 2015;5:e532.
6. Nesse RM. Evol Med Public Health 2018;2019:1.
7. Hasler G. Neurosci Biobehav Rev 2012;36:64-78.
8. Nesse R. Good reasons for bad feelings. London: Penguin, 2019.
9. Fava GA, Guidi J, Grandi S et al. Psychother Psychosom 2014;83:136-41.

DOI:10.1002/wps.20719

(Hasler G. Understanding mood in mental disorders. World Psychiatry 2020;19:56–57)

El poder inexplotado de la alostasis promovido por estilos de vida saludables

Fava y Guidi[1] escriben: "Los psiquiatras tienden a considerar las características positivas manifestadas por un paciente en su criterio clínico; sin embargo, las estrategias actuales de evaluación y tratamiento se inclinan al lado de la disfunción psicológica". Del mismo modo, la palabra "estrés" suele utilizarse para resaltar el aspecto negativo de las experiencias a las que nos adaptamos diariamente; y esto se realiza de tal manera que implica al cortisol como responsable de las consecuencias negativas, sin reconocer también el rol positivo del cortisol y otros mediadores fisiológicos en fomentar la adaptación y mantener la salud en respuesta a todas las experiencias, independientemente de que las llamemos o no "estresantes".

De hecho, la palabra "estrés" se utiliza de varias maneras para hacerla ambigua. Un "buen estrés" implica que nos arriesgamos a algo que queremos, como una entrevista para un trabajo o para la escuela, o dar una charla ante extraños y sentirse recompensado cuando tenemos éxito. "Estrés tolerable" se refiere a que algo malo ha ocurrido, como perder un trabajo o la muerte de un ser querido, pero tenemos recursos personales y sistemas de apoyo para capear la tormenta. "Estrés tóxico" significa que, cuando ocurre algo malo, no tenemos recursos personales ni sistemas de apoyo; y, en consecuencia, nos falta la sensación de que

tenemos algo de control. Luego podemos sufrir con el tiempo problemas de salud mental y física, particularmente si no se resuelve la situación.

Ahora, pongamos esas tres formas de "estrés" en un contexto biológico y conductual. Sabemos que "homeostasis" significa el estado fisiológico que el cuerpo mantiene para mantenernos vivos; es decir, temperatura corporal y pH en un estrecho rango, y nivel adecuado de oxígeno. Para mantener la homeostasis, nuestro cuerpo activa la secreción de hormonas así como el sistema nervioso autónomo y central para ayudarnos a adaptarnos, por ejemplo, cuando nos levantamos de la cama por la mañana, subimos un tramo de escaleras o tenemos una conversación. Estos sistemas también se activan cuando nos sorprende algo inesperado, o nos metemos en una discusión, o corremos para alcanzar un tren.

Utilizar la palabra "estrés" realmente no reconoce todos los procesos biológicos subyacentes, mientras que la palabra "alostasis" se centra en el proceso activo de adaptación a muchos retos, llamémoslos o no estresantes[2]. "Carga alostática" es un término que designa los cambios acumulados en cuerpo y cerebro producidos por la desregulación y el uso excesivo de los "mediadores" de la alostasis[2,3].

El concepto básico inherente a la carga alostática es un derivado de la "hipótesis de la cascada glucocorticoide" de Sapolsky del estrés y el envejecimiento[4], que se amplió para abarcar, no solo glucocorticoides, sino también otros mediadores interactivos de la adaptación, y para incluir efectos protectores/adaptativos, así como dañinos, de esos mediadores.

Los "mediadores" nos ayudan a adaptarnos mientras están activados de manera equilibrada cuando los necesitamos, y luego se inactivan de nuevo cuando el desafío acaba. Cuando no ocurre esto, pueden causar cambios insalubres en el cerebro y el cuerpo. Esto también ocurre cuando no son producidos de manera coordinada y equilibrada –por ejemplo, demasiado o demasiado poco cortisol, o incremento o disminución excesiva de la presión arterial –lo que conduce en el curso de semanas y meses a la "carga alostática". Cuando el desgaste es más fuerte, lo llamamos sobrecarga alostática, y esto es lo que ocurre en el estrés tóxico[5]. Un ejemplo es cuando la hipertensión da lugar a infarto de miocardio o a ictus y el tejido adiposo abdominal contribuye con sustancias químicas que aceleran la obstrucción de las arterias coronarias e incrementan el riesgo de ictus.

Un aspecto esencial de la alostasis y de la carga/sobrecarga alostática es cómo responde el cerebro. Sabemos ahora que los genes se activan y desactivan de manera epigenética por las experiencias a lo largo de la vida[6]; y que hay una plasticidad estructural adaptativa de las sinapsis, algunas de las cuales son eliminadas mientras que otras se forman durante el ciclo circadiano diurno-nocturno diario, y también como consecuencia de factores estresantes agudos y crónicos[7].

Las dendritas de neuronas en áreas cerebrales como hipocampo, corteza prefrontal, amígdala y núcleo acumbens pueden retraerse o crecer y volverse menos o más ramificadas como resultado de las experiencias, incluidas las referidas como "estresantes". Un cerebro sano muestra resiliencia y recuperación después de que termine la experiencia estresante. Sin embargo, después de un ictus, traumatismo craneoencefálico o convulsión, puede haber cambio irreversible permanente y pérdida de neuronas a causa de la sobrecarga alostática, en la que intervienen aminoácidos excitatorios, cortisol y otros mediadores. No obstante, después de un ictus, la plasticidad compensadora del cerebro puede ayudar a reducir el daño[8].

¿Cómo se relaciona esto con la eutimia y los aspectos positivos de la salud? Fava y Guidi afirman: "Los hallazgos indican que el florecimiento y la resiliencia se pueden fomentar mediante intervenciones específicas orientadas a una evaluación positiva de uno mismo, a un sentido de crecimiento y desarrollo continuado". Asímismo resaltan que la búsqueda de la eutimia no es una intervención terapéutica para trastornos mentales específicos, sino una estrategia transdiagnóstica que se ha de incorporar en un plan terapéutico individualizado. En este punto, la plasticidad y resiliencia del cerebro son esenciales.

Traducido al lenguaje de la biología del estrés, eutimia significa utilizar la alostasis de manera óptima y mantener un equilibrio sano que fomente aspectos positivos de la salud cerebral y corporal a través de conductas promotoras de la salud. Estas conductas implican no solo dieta, sino también sueño adecuado y de buena calidad, interacciones sociales positivas, así como un entorno físico positivo que sea seguro e incluya espacio verde, todo lo cual reduce la carga alostática. La actividad física con regularidad beneficia al cerebro y también al cuerpo; y lo hace, al menos en parte, aumentando la generación de nuevas neuronas en el hipocampo y, como resultado, contrarrestando la depresión y mejorando aspectos de la memoria. Estas conductas básicas promotoras de la salud que favorecen la alostasis pueden ayudar al proceso de autocuración, ya que la plasticidad adaptativa inherente del cerebro puede operar de manera más eficaz.

Sin embargo, la implicación más provocativa y de mucho mayor alcance, incluso más allá de la eutimia, es la diferencia fisiológica señalada entre un estilo de vida eudaimónico, que implica significado y propósito, y un estilo de vida hedónico, que referido a la búsqueda y hallazgo de placer. Según Fredrickson et al[9], las personas con un estilo de vida hedónico muestran en sus leucocitos una mayor expresión de genes proinflamatorios y una menor expresión de genes implicados en la síntesis de anticuerpos y en la respuesta del interferón de tipo I, en comparación con quienes tienen un estilo de vida eudaimónico, que muestran lo opuesto[9] y, por tanto, una menor carga alostática.

Fredrickson et al continúan sugiriendo que los estilos de vida hedónico y eudaimónico reclutan la intervención de programas reguladores de genes diferentes, pese a sus efectos similares sobre el bienestar total y los síntomas depresivos. Aducen que "el genoma humano puede ser más sensible a variaciones cualitativas del bienestar que nuestras experiencias afectivas conscientes". Claramente, esta idea provocativa requiere una exploración aún más profunda de esos aspectos del bienestar psicológico, pensamiento positivo y eutimia, que la disponible actualmente.

Bruce S. McEwen
Harold and Margaret Milliken Hatch, Laboratory of Neuroendocrinology, Rockefeller University, New York, NY, USA

1. Fava GA, Guidi J. World Psychiatry 2020;19:40-50.
2. McEwen BS, Stellar E. Arch Intern Med 1993;153: 2093-101.
3. McEwen BS. N Engl J Med 1998;338:171-9.
4. Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS. Endocr Rev 1986;7:284-301.
5. McEwen BS, Wingfield JC. Horm Behav 2003;43:2-15.
6. Halfon N, Larson K, Lu M et al. Matern Child Health J 2014;18:344-65.
7. Liston C, Cichon JM, Jeanneteau F et al. Nat Neurosci 2013;16:698-705.
8. McEwen BS, Nasca C, Gray JD. Neuropsychopharmacology 2016;41:3-23.
9. Fredrickson BL, Grewen KM, Coffey KA et al. Proc Natl Acad Sci USA 2013;110:13684-9.

DOI:10.1002/wps.20720

(McEwen BS. The untapped power of allostasis promoted by healthy lifestyles. World Psychiatry 2020;19:57–58)

Eutimia y trastornos discapacitantes de la salud

El foco de la psicología positiva puede verse como un intento por abordar el interrogante filosófico planteado inicialmente por los antiguos griegos: "¿qué significa vivir una buena vida?" Cuando los cambios del cuerpo físico de la gente y la interacción persona-entorno se altera significativamente a causa de una enfermedad crónica o estado de discapacidad, este interrogante puede asumir dimensiones e importancia adicionales.

Por ejemplo, después de un ictus o lesión de la médula espinal, las personas a menudo se preguntan qué les depara ahora el futuro. Preguntas como "¿qué se supone que debo hacer ahora?" son frecuentes y se aplican a sus vidas personales y laborales. Las tasas de depresión en esta población fluctúan entre 10% y 60%[1], y los individuos con una lesión de la médula espinal tienen tasas de trastorno por estrés postraumático (TEPT) de hasta 14% seis meses después de la lesión[2].

Las personas con lesión de la médula espinal que desarrollan depresión probablemente tienen hospitalizaciones más prolongadas, más dolor, gastos económicos más altos, así como una disminución de la autoeficacia y de la calidad de vida[3]. Necesitan mantener un régimen de autocuidado amplio y complejo a fin de evitar complicaciones como úlceras de decúbito, lesiones de la piel e infecciones del tracto urinario. Los autocuidados activos pueden mitigar significativamente estos resultados negativos; sin embargo, mantener un esquema de autocuidado cuando se vive con depresión es todo un reto.

Una vez que se entra en rehabilitación para abordar un trastorno de la salud discapacitante, el objetivo más importante es ayudar a los individuos a alcanzar los niveles más altos posibles de bienestar. Las intervenciones de mindfulness pueden reducir significativamente la depresión, la ansiedad y el dolor en individuos con lesión de la médula espinal[4]. Recurrir a diversas alternativas de psicología positiva en individuos con dolor crónico ha dado lugar a mejoras importantes en la intensidad del dolor, interferencia del dolor, satisfacción en la vida, afecto positivo y depresión, en comparación con un grupo control. Cabe destacar que estas mejoran persistieron en un seguimiento a 2,5 meses[5].

Investigadores que han examinado más factores generales de calidad de vida y adaptación a enfermedades crónicas/discapacidad han encontrado que, quienes se adaptan bien perciben su vida actual como continuidad de su biografía personal, y se centran en su capacidad y competencia continuada más que únicamente en áreas de inadecuación y limitación. Estos individuos reconocen que son la misma persona que eran antes de la lesión, pero que solo tienen más retos[6].

Se ha visto también que las actividades recreativas como buenos actos (por ejemplo, voluntariado) o buenos hábitos (por ejemplo, ejercicio con regularidad) contribuyen al crecimiento postraumático, al proporcionar oportunidades para descubrir capacidades singulares y potencial oculto, fortalecer el compañerismo y las relaciones significativas, dar sentido a la experiencia traumática, encontrar sentido a la vida cotidiana, y generar emociones positivas[7]. Resulta interesante señalar que esos elementos reflejan las dimensiones de bienestar descritas por Fava y Guidi[8].

Aplicar el concepto de eutimia a personas que viven con discapacidad es un argumento en pro de una apreciación más exhaustiva de las fortalezas que persisten en las "nuevas circunstancias normales" de cada persona, mientras se mantiene el foco en las dificultades percibidas.

Con énfasis en la eutimia, cabría esperar que los individuos tuvieran más probabilidades de invertir más esfuerzo en el proceso de rehabilitación, posiblemente dando lugar a mayor compromiso en el autocuidado. Esto, a su vez, conduciría a la disminución de hospitalizaciones futuras y mejor calidad de vida en general. De esta manera, individuos con mayor eutimia cabría esperar que hicieran más mejoras funcionales tras la rehabilitación.

Dado el énfasis actual en la prevención de enfermedad y en los niveles crecientes de salud, es incluso más importante aprender cómo facilitar estos resultados. Lamentablemente, esta situación esperada en la actualidad sigue siendo una serie de preguntas empíricas sin respuesta que requiere abordarse con datos. Por fortuna, estos estudios podrían facilitarse gracias a los instrumentos psicométricos válidos y fiables disponibles hoy en día para evaluar los diversos elementos de la eutimia[8].

Se entiende que adaptarse a una vida con discapacidad es un reto. Como afirma R. Trieschmann al escribir sobre las dimensiones más personales de vivir con una lesión de la médula espinal, "las personas con esta lesión son un grupo bastante heterogéneo, pero tienen algo en común: la discapacidad las penaliza y reduce sus libertades"[9]. Mediante el aumento de las adaptaciones eutímicas, se podría entender y reaccionar de una manera diferente a esta "penalización" y "reducción de libertad" muy real. El uso de este tipo de intervención, podría y debería expandirse a otras afecciones como pérdida de un miembro, lesiones cerebrales y diversas enfermedades crónicas.

Utilizar un marco de referencia eutímico podría dar lugar a una mejora significativa en la calidad de vida y en el bienestar de una población en rehabilitación. En tal modelo, construir nuevas fortalezas psicológicas puede facilitar la adaptación a los cambios sustanciales de la vida que acompañan a las enfermedades crónicas/discapacidad.

Barry P. Nierenberg
College of Psychology, Nova Southeastern University, Fort Lauderdale, FL, USA

1. Migliorini C, Tonge B, Taleporos G. Aust N Z J Psychiatry 2008;42:309-14.
2. Kennedy P, Evans MJ. Spinal Cord 2001;39:381-6.
3. Fann JR, Bombardier CH, Richards JS et al. Arch Phys Med Rehabil 2011;92:352-60.
4. Hearn JH, Cotter I, Finlay KA. Arch Phys Med Rehabil 2019;100:17-25.
5. Müller R, Gertz KJ, Molton IR et al. Clin J Pain 2016;32:32-44.
6. Hammell KW. Spinal Cord 2007;45:124-39.
7. Nierenberg B, Mayersohn G, Serpa S et al. Rehabil Psychol 2016;61:32-43.
8. Fava GA, Guidi J. World Psychiatry 2020;19:40-50.
9. Trieschmann R. Spinal cord injuries: the psychological, social, and vocational rehabilitation, 2nd ed. New York: Demos, 1988.

DOI:10.1002/wps.20721

(Nierenberg BP. Euthymia and disabling health conditions. World Psychiatry 2020;19:58–59)

La búsqueda de la eutimia: ¿son relevantes los factores culturales?

Fava y Guidi[1] citan la definición de eutimia de Demócrito, como un estado de satisfacción apacible y equilibrio de las emociones. En el contexto hindú, hay dos conceptos culturales relacionados que pueden considerarse similares a la eutimia, es decir, ecuanimidad y equilibrio.

En la literatura budista, el término "ecuanimidad" indica un estado mental o rasgo que no puede ser influido por prejuicios y preferencias[2], un "estado mental ecuánime ante todo tipo de experiencia, independiente de cualquier placer o dolor"[3], y "una reacción equilibrada al júbilo y la miseria, que protege a una persona de la agitación emocional"[4,5].

La ecuanimidad no se ha analizado mucho en el contexto de las teorías psicológicas occidentales[4], pero surge en conceptos relacionados como aceptación, no juzgar, no afanarse y no reactividad; sobre todo en el contexto de la práctica de la meditación mindfulness.

Desbordes et al[4] analizaron los aspectos psicológicos, fisiológicos y de neuroimágenes de la ecuanimidad, y propusieron que capta potencialmente los elementos psicológicos más importantes del bienestar. Parafraseando su definición en términos modernos, la ecuanimidad es un estado mental imparcial o una tendencia disposicional hacia todas las experiencias u objetos, independientemente de su valencia afectiva (placentera, desagradable o neutra) o procedencia[4].

Ecuanimidad mental es tener la capacidad de mantener la mente estable, equilibrada en todas las circunstancias de la vida, contenida, calmada y apacible. La ecuanimidad es tener la capacidad de mantenerse alegre en condiciones adversas, afrontar el peligro y tener la presencia mental y tolerancia para soportar el insulto, la agresión y la persecución, sin verse emocionalmente afectado[6]. Esta descripción se acerca a la procedencia original del término eutimia (de origen griego: eu, bien, y thymos, alma).

La medición de la ecuanimidad, tanto desde el punto de vista subjetivo como objetivo, plantea varios retos. La ecuanimidad puede ser difícil de distinguir de la apatía, la indiferencia y la frialdad emocional, así como de otras situaciones con disminución de las respuestas emocionales a un determinado estímulo.

El concepto de "equilibrio" se refiere a un estado que permite la expresión de empatía sin dejar que las respuestas subjetivas o reactivas opaquen el propio juicio. "Equilibrio emocional" describe un estado mental equilibrado y racional, independientemente de los estímulos externos[7].

Ecuanimidad y equilibrio pueden parecer indicar "bienestar equilibrado óptimo", que probablemente varía de una persona a otra en función de factores socioculturales y espirituales. Son estados dinámicos que yacen en un proceso continuo, interrelacionado y difícil de evaluar con métricas normativas.

Gross et al[8] han desarrollado una perspectiva de bienestar de regulación del afecto. Desbordes et al[4] han descrito la ecuanimidad como una estrategia de regulación de las emociones que puede modificar tanto la magnitud como la calidad de las respuestas. Si la eutimia es un estado afectivo, probablemente surge de una regulación y generación de afecto adaptado, al igual que la ecuanimidad. Sin embargo, las emociones tienen más dimensiones aparte del afecto, es decir, componentes de conducta, cognitivos y somáticos. Los sentimientos también se expresan en formas corporales, metáforas y modismos, y como expresiones de sufrimiento. Por otra parte, algunos pacientes consideran angustiante la eutimia, y se quejan de "no poder sentir" e intentan exponerse a situaciones que pueden despertar sentimientos, o sentir un sentimiento -una meta-emoción.

En lo que respecta al tratamiento, tanto la psicoterapia como la farmacoterapia (estabilizadores del estado de ánimo) probablemente ayuden a la persona a lograr la eutimia. Sin embargo, muchos tenemos la experiencia de pacientes en profilaxis con litio que se quejan de haber perdido la creatividad, la chispa, el entusiasmo o el empeño que tenían antes que la enfermedad comenzara y que se les prescribiera el fármaco. Pueden calificarse como eutímicos en las escalas de evaluación, pero se sienten diferentes a su yo premórbido. En estos casos, la eutimia puede no ser el objetivo de restablecimiento ideal. Puede ser necesario formas complementarias y alternativas de tratamiento, como yoga y mindfulness, para lograr la ecuanimidad.

Cabe esperar que la búsqueda de la eutimia despierte un debate sobre un modelo más universalmente aceptable de emociones, sus variaciones y alteraciones. Se puede estar de acuerdo en parte con Fava y Guidi en que el bienestar psíquico requiere un modelo integrativo que puede clasificarse bajo el concepto de eutimia. Los constructos de ecuanimidad y equilibrio podrían considerarse en este contexto, no importa cuán difícil pueda resultar.

Santosh K. Chaturvedi,
Soumya Parameshwaran
Department of Psychiatry, National Institute of Mental Health and Neurosciences, Bangalore, India

1. Fava G, Guidi J. World Psychiatry 2020;19:40-50.
2. Bhikkhu T. Wings to awakening: an anthology from the Pali Canon. Barre: Dhamma Dana, 1996.
3. Bodhi B. A comprehensive manual of Abhidhamma: the philosophical psychology of Buddhism. Onalaska: Buddhist Publication Society Pariyatti Editions, 2000.
4. Desbordes G, Gard T, Hoge EA et al. Mindfulness 2015;6:356-72.
5. Bodhi B. In the Buddha's words: an anthology of discourses from the Pali Canon. Somerville: Wisdom Publications, 2005.
6. Saraswati S. The yoga of equanimity. Bihar: Yoga Publications Trust, 2010.
7. Kalra S. Joshi A, Kalra B et al. Ind J Endocrinol Metab 2017;21:893-7.
8. Gross JJ, Uusberg H, Uusberg A. World Psychiatry 2019;18:130-9.

DOI:10.1002/wps.20722

(Chaturvedi SK, Parameshwaran S. The pursuit of euthymia: are cultural factors relevant? World Psychiatry 2020;19:59–60)

ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

Estudio de seguimiento a 20 años de la morbilidad y la mortalidad y su relación con el tratamiento antipsicótico en una cohorte nacional de 62.250 pacientes con esquizofrenia (FIN20)

Heidi Taipale[1-3], Antti Tanskanen[1,2,4], Juha Mehtälä[5], Pia Vattulainen[5], Christoph U. Correll[6-9], Jari Tiihonen[10]

[1]Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; [2]Department of Forensic Psychiatry, University of Eastern Finland, Niuvanniemi Hospital, Kuopio, Finland; [3]School of Pharmacy, University of Eastern Finland, Kuopio, Finland; [4]Public Health Evaluation and Projection Unit, National Institute for Health and Welfare, Helsinki, Finland; [5]EPID Research Oy, Espoo, Finland; [6]Department of Psychiatry, Zucker Hillside Hospital, Northwell Health, Glen Oaks, NY, USA; [7]Department of Psychiatry and Molecular Medicine, Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Hempstead, NY, USA; [8]Center for Psychiatric Neuroscience, Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset, NY, USA; [9]Department of Child and Adolescent Psychiatry, Charité Universitätsmedizin, Berlin, Germany; [10]Center for Psychiatry Research, Stockholm City Council, Stockholm, Sweden

Los antipsicóticos son eficaces para prevenir recaídas de la esquizofrenia, pero en general se considera que su utilización a largo plazo es perjudicial para el bienestar físico de los pacientes. Sin embargo, no se cuenta con estudios a largo plazo que hayan verificado este punto de vista. Este estudio de cohortes basado en registro, a nivel nacional, tuvo como propósito evaluar el riesgo de hospitalización por problemas de salud física, como indicador de morbilidad física grave, y el riesgo de mortalidad por todas las causas, así como de muerte por causas cardiovasculares y suicidio, asociados al uso de antipsicóticos en todos los pacientes tratados de esquizofrenia en un entorno intrahospitalario entre 1972 y 2014 en Finlandia (N=62.250), con un seguimiento de hasta 20 años (mediana: 14,1 años). Se investigó el uso de fármacos antipsicóticos (es decir, empleo de cualquier antipsicótico en comparación con ningún uso) y el uso de antipsicóticos específicos, y los criterios de valoración fueron hospitalización por causas somáticas y cardiovasculares, y muerte por todas las causas, de origen cardiovascular y por suicidio. Las variables basadas en la hospitalización se analizaron mediante un diseño intraindividual para eliminar el sesgo de selección, comparando periodos de uso y no uso en el mismo individuo mediante el modelo de Cox estratificado. Los criterios de valoración de la mortalidad fueron evaluados mediante modelos multivariables de regresión de Cox interindividuo habituales. Los cocientes de riesgos instantáneos (aHRs) ajustados para cualquier hospitalización y hospitalización por causas cardiovasculares fueron 1,00 (IC 95%: 0,98-1,03) y 1,00 (IC 95%: 0,92-1,07) durante la utilización de cualquier antipsicótico en comparación con periodos de no uso en el mismo individuo. Los aHRs fueron 0,48 (IC 95%: 0,46-0,51) para la mortalidad por todas las causas; 0,62 (IC 95%: 0,57-0,67) para la mortalidad por causas cardiovasculares, y 0,52 (IC 95%: 0,43-0,62) para la mortalidad por suicidio durante el uso frente a no uso de cualquier antipsicótico. La variable de mortalidad más beneficiosa se asoció con la utilización de clozapina en lo que respecta a mortalidad por todas las causas (aHR=0,39; IC 95%: 0,36-0,43), por causas cardiovasculares (aHR=0,55; IC 95%: 0,47-0,64), y por suicidio (aHR=0,21, IC 95%: 0,15-0,29). Las tasas de mortalidad acumuladas durante el seguimiento máximo de 20 años fueron 46,2% en los casos de no uso de antipsicótico, 25,7% para cualquier uso de antipsicótico, y 15,6% para el uso de clozapina. Estos datos parecen indicar que la utilización de antipsicótico a largo plazo no aumenta la morbilidad física grave que conduce a hospitalización, y conlleva una mortalidad sustancialmente reducida, sobre todo en pacientes tratados con clozapina.

Palabras clave: *Esquizofrenia, tratamiento antipsicótico, morbilidad física, hospitalización, mortalidad por todas las causas, mortalidad por causas cardiovasculares, suicidio, clozapina*

(Taipale H, Tanskanen A, Mehtälä J, Vattulainen P, Correll CU, Tiihonen J. 20-year follow-up study of physical morbidity and mortality in relationship to antipsychotic treatment in a nationwide cohort of 62,250 patients with schizophrenia (FIN20). World Psychiatry 2020;19:61–68)

Los antipsicóticos son eficaces para prevenir recaídas en esquizofrenia, de acuerdo con estudios aleatorizados controlados (RCTs)[1] y estudios observacionales que representan pacientes de contexto real con periodos de seguimiento prolongados[2]. Sin embargo, la utilización de antipsicótico conlleva el riesgo de efectos adversos importantes, como discinesia tardía[3,4]. Además, son numerosos los efectos adversos de los antipsicóticos sobre la salud física[5-7]. En el tratamiento a corto plazo, el uso de estos medicamentos se ha asociado con aumento de peso, dislipidemias, desregulación del metabolismo de la glucosa, prolongación de QTc y muerte cardiaca súbita[8-11]; y muchos de estos efectos adversos se han vinculado con su acción farmacológica[9,11,12]. No obstante, hay una falta de conocimiento en torno a si estos efectos adversos cardiometabólicos se asocian a mayor morbilidad física y mortalidad cuando se utilizan a largo plazo[13,14].

De acuerdo con un metanálisis basado en estudios de diversos países, personas con esquizofrenia tienen una esperanza de vida promedio 14,5 años inferior a la población general[15]. Los hallazgos recientes de un amplio estudio de cohortes a nivel nacional mostraron que la brecha de longevidad se ha mantenido igual durante los últimos 30 años[16]. Esta mortalidad excesiva sin cambio en comparación con la población general se atribuyó en parte a una disminución simultánea en suicidios y al aumento de muertes por cáncer y por causas cardiovasculares en personas con esquizofrenia.

La mortalidad prematura persistente en la esquizofrenia también podría atribuirse a la utilización de antipsicótico a largo plazo. Sin embargo, análisis sistemáticos y metanálisis recientes de RCTs, controlados con placebo a corto plazo, han mostrado una disminución de entre un 30% a un 50% de la mortalidad asociada al uso de antipsicótico en comparación con ningún uso[17,18]; aunque la duración del tratamiento no fue idéntica para los grupos con tratamiento activo vs placebo en uno de estos estudios[18], y la potencia estadística fue insuficiente para alcanzar una diferencia significativa en el otro[17].

En estudios observacionales a gran escala también se han comunicado efectos beneficiosos de los antipsicóticos sobre la mortalidad por todas las causas, que se ha atribuido a hábitos más sanos, menos incremento del cortisol relacionado con la psicosis, y un aumento de la prevención secundaria debido a la cooperación con el sistema médico en pacientes en tratamiento antipsicótico[19-22].

Se carece de datos sobre la morbilidad física y la mortalidad a largo plazo asociadas con el uso de antipsicóticos[1], lo cual sería un conocimiento crucial para una evaluación más detallada del cociente riesgo-beneficio del uso de estos medicamentos a largo plazo en el tratamiento de la esquizofrenia[13]. Por consiguiente, quisimos estudiar el riesgo de hospitalización por problemas de salud física, como indicador de morbilidad física grave, y el riesgo de mortalidad por todas las causas así como la muerte de origen

cardiovascular y por suicidio asociada al uso de antipsicótico en una cohorte nacional de personas con esquizofrenia, durante un seguimiento de hasta 20 años.

MÉTODOS

Población de estudio

La población del estudio se determinó basándose en el registro nacional de Altas Hospitalarias, que es gestionado por el Instituto Nacional de Salud y Bienestar. El estudio de cohortes incluyó a todas las personas tratadas en el ámbito hospitalario a causa de esquizofrenia en Finlandia durante el periodo 1972-2014[2,23]. Se definió la esquizofrenia por el diagnóstico en el momento del alta (códigos F20 y F25 del CIE 10; códigos 295 del CIE 9 y CIE 8*).

La cohorte completa (denominada cohorte prevalente) incluyó 62.250 personas con esquizofrenia, mientras que la cohorte incidente (pacientes con primer episodio) incluyó 8.719 personas que se habían hospitalizado por primera vez a causa de esquizofrenia en el periodo 1996-2014, y que no habían utilizado antipsicóticos en el año precedente a la hospitalización.

El seguimiento comenzó el 1 de enero de 1996 para los casos prevalentes, y en la primera alta del tratamiento hospitalario para los casos incidentes. El periodo de seguimiento finalizó al fallecimiento del paciente o el 31 de diciembre de 2014, lo que ocurriese primero.

Exposición

Puesto que la administración de medicamentos en los datos del registro de Prescripción está registrada de acuerdo con los códigos de la clasificación Química Terapéutica Anatómica (ATC), deducimos los antipsicóticos como clase N05A, con exclusión del litio. Se utilizó el método PRE2DUP para determinar los periodos de uso de fármacos, es decir, cuándo se inició y terminó el tratamiento, basándose en las fechas de compra, cantidad de medicamentos dispensados y patrones de uso personal del fármaco[24].

Variables analizadas

Se definieron dos mediciones de resultados basados en la atención hospitalaria: hospitalización por causas somáticas (todas las hospitalizaciones excepto las psiquiátricas, es decir, excluyendo los códigos F* del CIE 10 como diagnósticos principales), y hospitalizaciones por causas cardiovasculares (códigos I00-I99 del CIE 10). Se analizaron tres variables de mortalidad: mortalidad por todas las causas, mortalidad de origen cardiovascular (códigos I00-I99 del CIE 10) y muerte por suicidio (X60-X84). El seguimiento para la mortalidad durante la atención hospitalaria fue censurado transcurridos los primeros siete días, debido a la falta de datos sobre medicamentos durante la atención hospitalaria. Los análisis de sensibilidad para la mortalidad por todas las causas se llevaron a cabo sin esta censura.

Análisis estadístico

Las variables basadas en la hospitalización (hospitalización por causa somática y cardiovascular) fueron analizadas mediante un diseño intraindividual, adecuado para los episodios recurrentes. Se utilizó un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox estratificado[25], en el que cada individuo formaba su propio estrato, y el riesgo del desenlace se comparó entre los periodos de exposición y no-exposición para cada persona. El tiempo de seguimiento para cada individuo se reajustó a cero después de cada evento de la variable. En análisis intraindividuales, mediante el diseño, se controlaron todas las covariables invariantes en el tiempo (como genética y género), y solo se reajustaron las covariables variantes en el tiempo. Estas covariables fueron el orden temporal de exposiciones, el tiempo transcurrido a partir del ingreso en la cohorte, y el uso de otros psicotropos (antidepresivos, benzodiazepinas y fármacos afines, litio y otros estabilizadores del estado de ánimo).

Se analizaron las variables de mortalidad mediante modelos tradicionales de regresión de Cox ajustados a multivariables. Estos análisis se ajustaron respecto a género, edad al ingreso en la cohorte, año de entrada en la cohorte, tiempo transcurrido desde el diagnóstico, número de hospitalizaciones psiquiátricas previas, orden temporal de exposición a antipsicóticos, uso de otros medicamentos, incumplimiento del tratamiento, uso previo de antipsicóticos inyectables de acción prolongada (LAI), intento de suicidio previo, abuso de sustancias y comorbilidades físicas.

Los análisis de sensibilidad se realizaron en los pacientes con primer episodio, excluyendo los primeros diez años del seguimiento de los análisis para cada persona (supervivientes a largo plazo). Los supervivientes a largo plazo fueron analizados para explorar los efectos a más largo plazo sobre la mortalidad por todas las causas, después que los pacientes habían superado el tiempo de riesgo más alto para suicidio[26]. Además, se trazaron las curvas de Kaplan-Meier dependientes de tiempo para mortalidad por todas las causas, con el fin de describir el riesgo de mortalidad con el uso de antipsicótico frente a ningún uso, y para los diez antipsicóticos utilizados con más frecuencia.

Se analizaron los periodos de monoterapia con antipsicóticos específicos, y se codificaron como "politerapia" todos los periodos que incluyeron más de un antipsicótico. Se realizaron análisis adicionales con modelos de "cualquier tratamiento", en los que el uso de un fármaco específico fue evaluado como "sí" o "no", independientemente del uso concomitante de otros antipsicóticos (pero ajustado para esta variable). El umbral de significación para los valores de p se corrigió para comparaciones múltiples utilizando el método del índice de falsos descubrimientos de Benjamini-Hochberg.

Para evaluar la exposición acumulada, se llevaron a cabo análisis de sensibilidad en la proporción acumulada de días de exposición a antipsicóticos durante el tiempo de observación del paciente externo en un diseño intercalado de casos y controles para pacientes con primeros episodios. Los días de exposición a fármacos antipsicóticos se midieron según el tiempo de observación extrahospitalaria, lo que dio lugar a una clasificación, siendo 0% (incumplimiento completo), >0 a <80% (incumplimiento parcial) y ≥80% (cumplimiento). Los resultados analizados fueron mortalidad por todas las causas y por causa cardiovascular.

El proyecto de investigación fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto Nacional Finlandés para Salud y Bienestar. Otros permisos fueron otorgados por las autoridades institucionales pertinentes del Instituto, el Organismo de la Seguridad Social de Finlandia y Estadísticas de Finlandia.

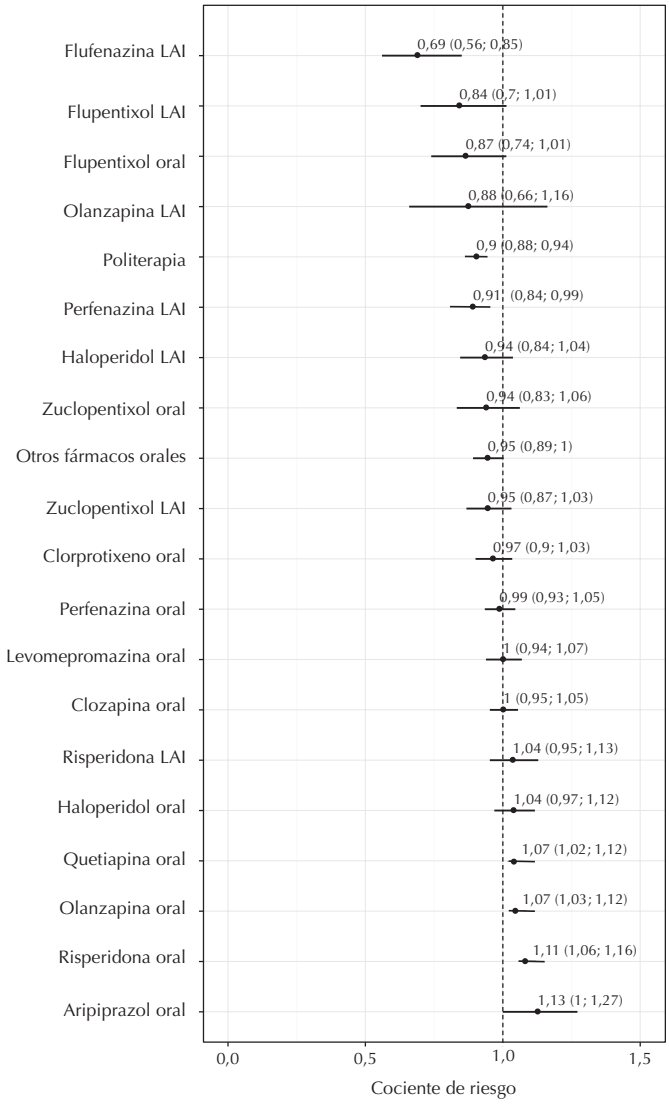

Figura 1 Riesgo de hospitalización por causa somática durante la monoterapia con antipsicóticos específicos en comparación con ningún uso de antipsicóticos en la cohorte prevalente (cociente de riesgo ajustado con IC del 95%). LAI, inyectable de acción prolongada.

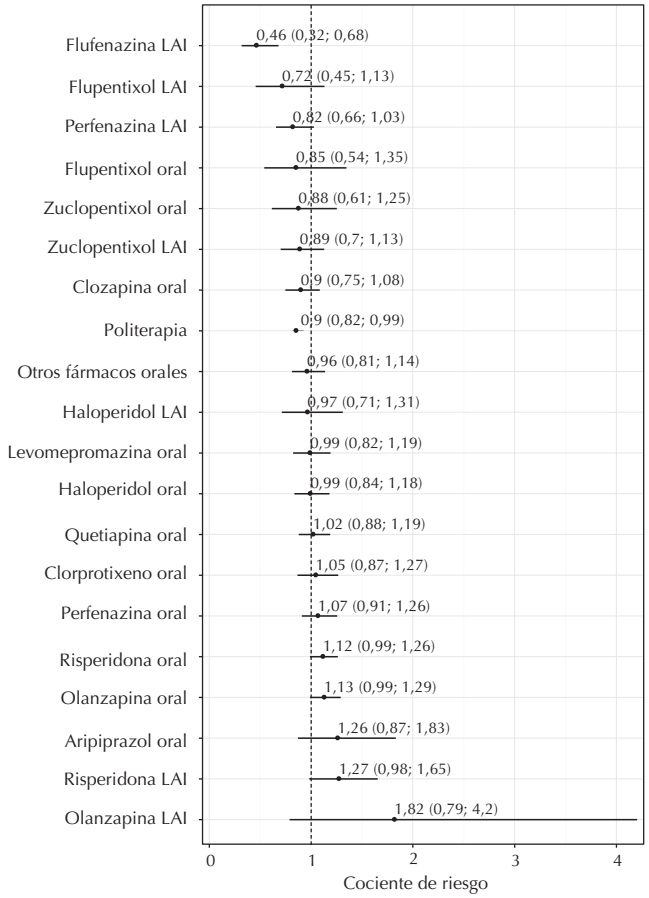

Figura 2 Riesgo de hospitalización por causa cardiovascular durante la monoterapia con antipsicóticos específicos en comparación con ninguna utilización de antipsicóticos en la cohorte prevalente (cociente de riesgo ajustado con IC del 95%). LAI, inyectable de acción prolongada.

RESULTADOS

Al inicio del seguimiento, la mediana de edad fue 45,6 años (rango intercuartílico, IQR=34,6-57,9; media=46,8) en la cohorte prevalente (N=62.250); y 36,2 años (IQR=26,2-52,3, media=41,2) en la cohorte incidente (N=8.719). La proporción de varones fue del 50,2% en la cohorte prevalente y 56,2% en la corte incidente. La prevalencia de trastornos comórbidos al inicio, en la cohorte prevalente, fue la siguiente: 4,0% para alcoholismo o abuso de sustancias, 4,8% para enfermedades cardiovasculares, 5,1% para diabetes, 0,2% para enfermedades hepáticas, y 0,8% para enfermedades renales.

El tiempo medio de seguimiento fue 14,1 años (IQR=6,9-20,0) para la cohorte prevalente y 10,1 años (IQR=5,0-14,3) para la cohorte incidente. Durante el seguimiento, 13.889 (22,3%) personas de la cohorte prevalente fallecieron, y 42.271 personas (67,9%) fueron hospitalizadas por causas somáticas. Las cifras correspondientes para la cohorte incidente fueron 1.160 (13,3%) y 4.488 (51,5%). Cuando se censuraron hospitalizaciones >7 días, el tiempo medio de seguimiento fue 13,2 años (IQR=6,2-19,3) en la cohorte prevalente, y 9,4 años (IQR=4,5-13,6) en la cohorte incidente.

La utilización de antipsicótico en monoterapia no se relacionó con un aumento del riesgo de hospitalizaciones por causa somática (cociente de riesgos ajustado, aHR=1,00; IC 95%: 0,98-1,03) en comparación con periodos de no-exposición a medicación en el mismo individuo (153.149 hospitalizaciones por causa somática por 579.306 personas/años de uso de antipsicótico vs 49.717 hospitalizaciones por causa somática por 188.107 personas/años de no uso).

Entre los antipsicóticos específicos, flufenazina LAI (inyectable de acción prolongada) se asoció a la más alta reducción de riesgo (HR=0,69; IC 95%: 0,56-0,85), mientras que quetiapina, olanzapina, risperidona y aripiprazol se asociaron a un ligero incremento del riesgo de hospitalizaciones de causa somática. Las estimaciones puntuales para la mayoría del resto de antipsicóticos fueron de alrededor 1,0, con ICs que superaron 1,0 (Figura 1).

Se observaron resultados muy similares en antipsicóticos específicos utilizados en diversos tratamientos (con o sin otros antipsicóticos concomitantes), y cuando se ajustó adicionalmente el modelo de monoterapia intraindividual para el uso de co-medicamentos somáticos.

El uso de antipsicótico no se asoció a un incremento del riesgo de hospitalización cardiovascular (aHR=1,00; IC 95%: 0,92-1,07) en comparación con periodos de no utilización en el mismo individuo. La flufenazina LAI en monoterapia se correlacionó con una disminución significativa del riesgo de hospitalización por causa cardiovascular (aHR=0,46; IC 95%: 0,32-0,68) (Figura 2).

La mortalidad por todas las causas fue significativamente más baja en pacientes que utilizaron algún antipsicótico en comparación con los que no utilizaron ninguno (Figura 3). En los análisis de Kaplan-Meier, las tasas de mortalidad acumulada durante el seguimiento de hasta 20 años fueron 46,2% para la no utilización, 25,7% para la utilización de cualquier antipsicótico, y 15,6% para la utilización de clozapina (p<0,0001). El aHR para la mortalidad por todas las causas fue 0,48 (IC 95%: 0,46-0,51) durante la utilización de antipsicótico en comparación con ningún uso en la cohorte prevalente (8.264 muertes por 577.417 personas/años de uso de antipsicótico vs 5.635 muertes por 187.773 personas/años de no utilización). La cifra correspondiente en la cohorte incidente fue aHR=0,64 (IC 95%: 0,55-0,75) (540 defunciones por 55.069 personas/años de uso de antipsicótico frente a 620 defunciones por 25.634 personas/años de no uso).

Casi todos los antipsicóticos específicos en monoterapia se asociaron a una disminución del riesgo de muerte (Figura 4), observándose resultados similares en los análisis de cualquier tipo de tratamiento.

La mortalidad por causa cardiovascular también fue significativamente más baja (aHR=0,62; IC 95%: 0,57-0,67) durante la utilización de cualquier antipsicótico en comparación con la ausencia de utilización en la cohorte prevalente. La cifra correspondiente en la cohorte incidente fue aHR=0,83 (IC 95%: 0,63-1,09). Ningún antipsicótico específico se asoció a un incremento del riesgo. Más bien al contrario, varios antipsicóticos se asociaron a una reducción significativa del riesgo de muerte por causa cardiovascular en comparación con la ausencia de utilización (aHR=0,14; IC 95%: 0,02-1,01 para olanzapina LAI; aHR=0,24; IC 95%: 0,11-0,54 para flupentixol oral) (Figura 5).

La mortalidad por suicidio fue significativamente más baja (aHR=0,52; IC 95%: 0,43-0,62) durante la utilización de antipsicótico en comparación con la no utilización en la cohorte prevalente. La cifra correspondiente en la cohorte incidente fue aHR=0,50 (IC 95%: 0,33-0,74). Varios antipsicóticos se relacionaron con una reducción de la mortalidad por suicidio (Figura 6).

En general, el desenlace de mortalidad más favorable se relacionó con clozapina, considerando la mortalidad por todas las causas (aHR=0,39; IC 95%: 0,36-0,43), por causa cardiovascular (aHR=0,55; IC 95%: 0,47-0,64), y por suicidio (aHR=0,21; IC 95%: 0,15-0,29). La clozapina fue utilizada por 14.350 (23,1%) personas, en algún momento, durante el seguimiento. La variable de mortalidad más débil se asoció con levomepromazina, considerando la mortalidad por todas las causas (aHR=0,82: IC 95%: 0,71-0,93), por causa cardiovascular (aHR=1,02; IC 95%: 0,84-1,23), y por suicidio (aHR=0,81; IC 95%: 0,52-1,26).

Los resultados de los análisis de sensibilidad entre pacientes con primer episodio de esquizofrenia fueron consistentes con los análisis primarios (monoterapia con clozapina: aHR=0,42; IC 95%: 0,30-0,59 para la mortalidad por todas las causas; y aHR=0,46; IC 95%: 0,19-1,09 para la mortalidad por causa cardiovascular). Al comparar cualquier LAI vs un antipsicótico oral equivalente, se observó un riesgo de mortalidad similar (aHR=1,00; IC 95%: 0,93-1,07). Los análisis de la mortalidad por todas las causas en la cohorte prevalente, sin censurar hospitalizaciones >7 días, generaron resultados similares a los obtenidos con la censura.

En el análisis de sensibilidad en que se excluyeron los primeros 10 años de seguimiento, el desenlace más favorable para la mortalidad por todas las causas se observó con olanzapina LAI (aHR=0,13; IC 95%:0,03-0,53) y flupentixol oral (aHR=0,36; IC 95%: 0,16-0,81); mientras que clozapina ocupó el séptimo

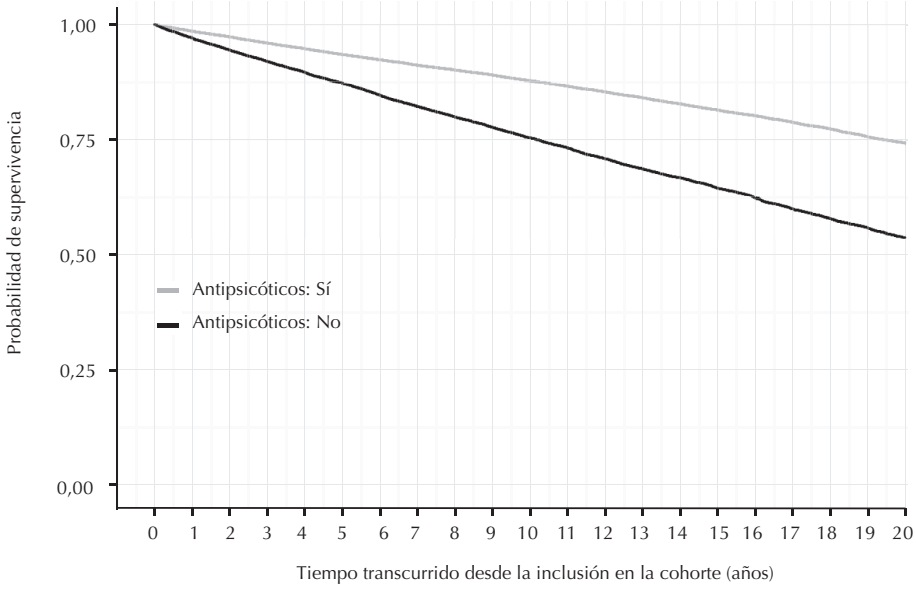

Figura 3 Mortalidad por todas las causas en pacientes que utilizaron algún antipsicótico frente a los que no utilizaron ninguno en la cohorte prevalente.

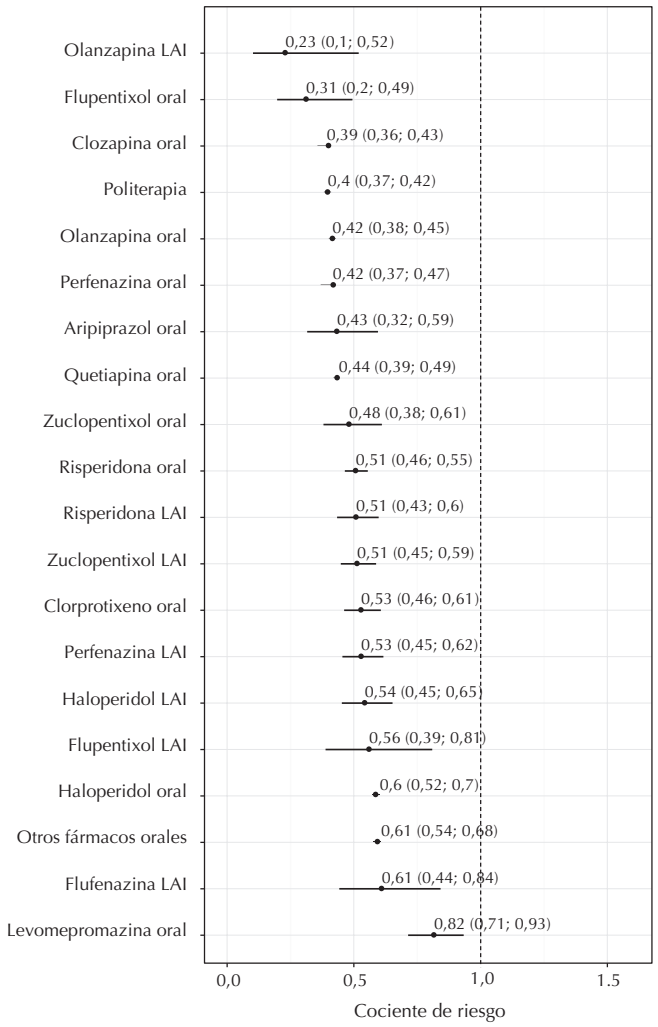

Figura 4 Mortalidad por todas las causas en pacientes que reciben monoterapia con antipsicóticos específicos en comparación con los que no recibieron ninguno en la cohorte prevalente con censura para las hospitalizaciones de más de 7 días (cociente de riesgo ajustado con IC del 95%). LAI, inyectable de acción prolongada.

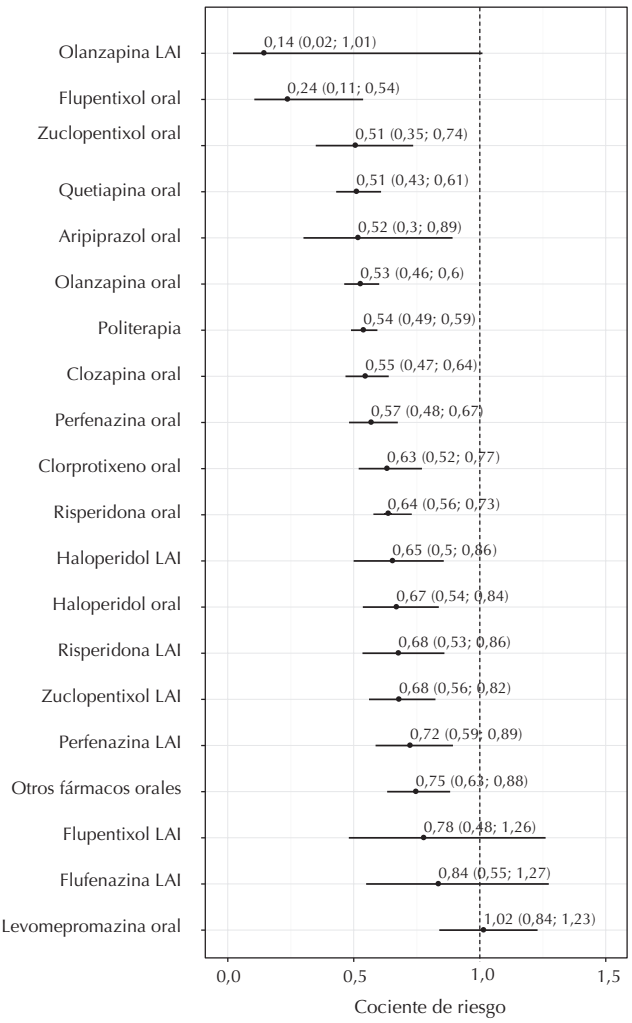

Figura 5 Mortalidad por causa cardiovascular en pacientes que recibieron monoterapia con antipsicóticos específicos en comparación con los que no recibieron ninguno en la cohorte prevalente con censura para las hospitalizaciones de más de 7 días (cociente de riesgo ajustado con IC del 95%). LAI, inyectable de acción prolongada.

lugar entre los 19 antipsicóticos utilizados con mayor frecuencia (aHR=0,47; IC 95%: 0,41-0,54).

Los resultados de los análisis de sensibilidad con un diseño intercalado de casos y controles para las asociaciones entre exposición acumulada a antipsicótico y mortalidad por todas las causas y por causa cardiovascular también fueron acordes con los análisis primarios. En comparación con la no utilización de antipsicóticos, el uso de los mismos para ≥80% del tiempo de observación de pacientes ambulatorios se asoció a disminución del riesgo de mortalidad por todas las causas (cociente de probabilidades ajustado, aOR=0,73; IC 95%: 0,60-0,88). En lo que respecta a la mortalidad por causa cardiovascular, la utilización de antipsicótico también se asoció a disminución del riesgo, pero los intervalos de confianza fueron amplios, lo que dio lugar a hallazgos no significativos (aOR=0,80; IC 95%: 0,57-1,12). Los resultados para el uso de clozapina fueron similares a los observados para el uso de cualquier antipsicótico, en lo referente tanto a la mortalidad por todas las causas (aOR=0,61; IC 95%: 0,44-0,86) como a la mortalidad de origen cardiovascular (aOR=0,54; IC 95%: 0,21-1,39).

DISCUSIÓN

En esta muestra no aleatorizada, observacional, a nivel nacional, con hasta 20 años de seguimiento (media de 14,1 años), observamos que la utilización de antipsicótico no se asoció a un incremento del riesgo de hospitalización por causas somáticas o cardiovasculares en pacientes con esquizofrenia. Además, el uso de antipsicótico se asoció a disminución del riesgo de mortalidad por todas las causas, de origen cardiovascular y por suicidio, también en lo referente a la exposición acumulada a antipsicótico. Entre los antipsicóticos específicos, la clozapina se asoció al desenlace más beneficioso en lo que respecta a reducción de la mortalidad.

Nuestros resultados en la asociación entre uso de antipsicótico y mortalidad son consistentes con estudios observacionales previos[19-22,27]. Sin embargo, esta investigación aporta singularmente a la literatura la cohorte más numerosa hasta el momento, lo que permite análisis significativos respecto a antipsicóticos específicos, más un seguimiento verdaderamente a largo plazo de hasta 20 años, en comparación con los 5-11 años de estudios previos. En conse-

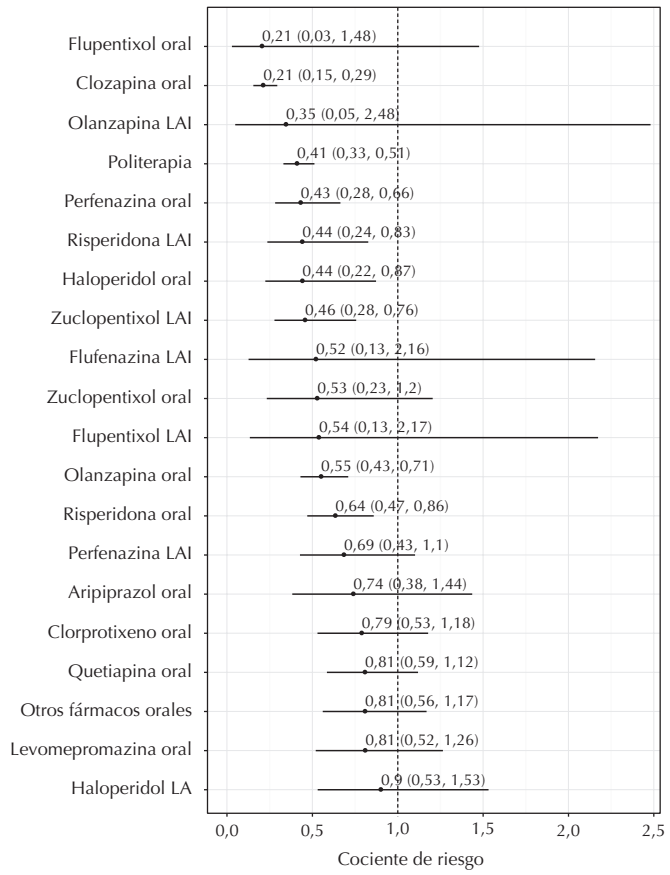

Figura 6 Mortalidad por suicidio en pacientes que recibieron monoterapia con antipsicóticos específicos en comparación con los que no recibieron ninguno en la cohorte prevalente con censura para las hospitalizaciones de más de 7 días (cociente de riesgo ajustado con IC del 95%). LAI, inyectable de acción prolongada.

cuencia, pudimos evaluar los desenlaces a más largo plazo, lo que es importante debido a que la esquizofrenia es un padecimiento que dura toda vida y por la presentación de efectos adversos en función de la exposición acumulada a largo plazo.

En lo que respecta a la morbilidad física, los periodos de uso de antipsicótico no se asociaron a aumento del riesgo de hospitalizaciones por causa somática o cardiovascular. Estos hallazgos sobre los resultados a largo plazo pueden parecer inconsistentes con los efectos adversos del uso de antipsicótico a corto plazo, incluyendo aumento de peso y obesidad, alteración de la tolerancia a la glucosa, dislipidemias y complicaciones cardiovasculares, que son factores de riesgo intermedios para la morbilidad y la mortalidad de origen cardiovascular[9,11,12,14]. Una explicación a esta desconexión probablemente sea el mejor control de los síntomas psiquiátricos que conlleva el uso de antipsicótico, lo que a su vez puede dar por resultado mejorar la adherencia a comportamientos y estilos de vida saludables y la utilización de los servicios de asistencia sanitaria para las enfermedades físicas[13].

Las personas con esquizofrenia presentan mayor prevalencia de estilos de vida sedentarios, obesidad y tabaquismo[6,28,29], tienen menos probabilidades de recibir farmacoterapia adecuada para la hipertensión y dislipidemias[30,31], y raras veces se analizan para detectar alteraciones de glucosa y lípidos[32,33]. Esta deficiencia general de la prevención secundaria adecuada de la morbilidad y mortalidad de origen cardiovascular, resulta problemática y probablemente se agrava en individuos con esquizofrenia que no toman antipsicóticos.

Hay otros mecanismos posibles que explican la disminución de la mortalidad en pacientes que reciben tratamiento antipsicótico. Los antipsicóticos disminuyen los síntomas de esquizofrenia, y esto puede ser un factor importante para la disminución de la mortalidad por suicidio[20]. El alivio del estrés también puede tener un efecto beneficioso en la mortalidad de origen cardiovascular. El tabaquismo y la hipertensión arterial figuran entre los factores de riesgo más importantes para la muerte por causa cardiovascular[34]; y los antipsicóticos, especialmente la clozapina, disminuyen la tensión arterial y posiblemente también el índice de tabaquismo[35,36].

Los resultados de nuestro estudio son consistentes con resultados previos de Suecia[21]. Sin embargo, surgieron algunas diferencias en la eficacia comparativa de antipsicóticos específicos. En el estudio sueco, los LAI se asociaron a una disminución del 33% en el riesgo de mortalidad por todas las causas en comparación con los antipsicóticos orales equivalentes[21]; mientras que en el presente estudio no se observó ninguna diferencia significativa entre LAIs y antipsicóticos orales. La superioridad de los LAIs en Suecia puede estar relacionada con el hecho de que estos fármacos se utilizaron con más frecuencia (29% del uso de todos los antipsicóticos por persona y año) durante el periodo de observación en ese país (2006-2013)[21], en comparación con este estudio en Finlandia (8,5% del uso de antipsicóticos por persona y año en el periodo 1996-2015).

Observamos que la clozapina se relacionaba con la mortalidad más baja, en línea con el metaanálisis de Vermeulen et al[37], en el cual se informó que el tratamiento continuado con clozapina se asociaba a una disminución del 40% en la mortalidad por todas las causas en comparación con otros antipsicóticos. Se recomienda utilizar clozapina cuando previamente han fracasado otros dos antipsicóticos[38], por lo que generalmente se inicia más tarde que otros antipsicóticos en el curso de la enfermedad. Puesto que la mortalidad puede ser muy alta en la etapa inicial de la enfermedad[39], el uso posterior de clozapina podría introducir un sesgo a la supervivencia. Es por ello que llevamos a cabo análisis de sensibilidad excluyendo los primeros 10 años de seguimiento. En esos análisis, la clozapina en efecto se asoció a una disminución leve de la eficacia comparativa, ocupando el séptimo lugar entre los 19 antipsicóticos más frecuentemente utilizados en monoterapia. Este hallazgo sugiere que el sesgo de supervivencia relacionado con la mortalidad en fase temprana puede afectar en cierta medida el orden de rango de los antipsicóticos.

A nuestro entender, esta es la cohorte más numerosa con el seguimiento más prolongado para estudiar la morbilidad y mortalidad durante el tratamiento con antipsicóticos en personas con esquizofrenia o cualquier otro diagnóstico. Los resultados pueden ser particularmente extrapolables a países con un sistema sanitario financiado por el gobierno, donde los antipsicóticos se proporcionan a los pacientes sin co-pago o de muy poca cuantía. El uso de antipsicóticos se basó en el modelo del método PRE2DUP[24], que determina estimaciones fiables de exposición al fármaco y ofrece mejores resultados que otros modelos previamente utilizados para datos basados en registros[40].

Los resultados basados en la hospitalización se basaron en análisis intraindividuales. Todos los factores invariantes en el tiempo se controlaron con este diseño, siendo por tanto superior a otros análisis en el ajuste de características fijas e incluso no medibles como dieta, ejercicio y factores genéticos. Este diseño también controla la gravedad subyacente de la enfermedad, lo que representa

una ventaja respecto a los estudios observacionales tradicionales, y se realizó el ajuste de la medicación concomitante.

Una fuente teórica de sesgo es que un paciente puede presentar un efecto secundario y suspender la medicación, ser hospitalizado algunos días o semanas más tarde, y considerarse como no-usuario de fármacos antipsicóticos. Sin embargo, en Finlandia, cada receta de medicamentos suele durar 90 días. Se desconoce el periodo exacto de suspensión de la medicación, y el modelo de uso del fármaco presupone que se utilizan todos los medicamentos dispensados. Además, el método utilizado añade algunos días de duración adicional tras concluir la prescripción del antipsicótico, para asegurar que la terminación del uso del fármaco se asigne correctamente si se efectúa algún ajuste reductor de la dosis tras un uso prolongado del fármaco. Estas características de diseño garantizan que las suspensiones bruscas del antipsicótico debidas a efectos adversos sean asignadas al periodo de exposición al antipsicótico y no a un periodo de no-exposición, y que no se clasifiquen incorrecta y gravemente de "antiguos usuarios".

Los análisis de mortalidad eran modelos tradicionales interindividuales y se ajustaban en los casos de trastornos comórbidos asociados a la supervivencia. Los análisis también se ajustaron con respecto al uso en función del tiempo y en otros medicamentos, dirigidos a controlar mejor la aparición y progresión de trastornos comórbidos durante el seguimiento prolongado. El orden temporal de los antipsicóticos se ajustó en todos los análisis, teniendo en cuenta el inicio más tardío de la clozapina. Los análisis de sensibilidad tuvieron como propósito analizar posibles fuentes de sesgo, y los resultados de estos análisis no modificaron la interpretación general de los datos.

Como ocurre en todos los estudios observacionales, pueden existir factores de confusión residuales, sobre todo en los análisis interindividuales. Carecemos de información sobre comportamientos y estilos de vida importantes, como tabaquismo y dieta. Los trastornos comórbidos somáticos se basaron únicamente en diagnósticos en el entorno hospitalario y, por tanto, probablemente estuvieron infranotificados. El impacto de este sesgo potencial se redujo actualizando los datos sobre los trastornos comórbidos en función del tiempo, en los análisis interindividuales. El sesgo de supervivencia relacionado con casos prevalentes se redujo al realizar análisis por separado entre los casos incidentes, siendo los resultados similares, aunque el tamaño de la muestra y el número de muertes se redujo, limitando su valor estadístico.

En conclusión, en este estudio observacional a nivel nacional, la utilización de antipsicótico a largo plazo no se relacionó con un aumento de la morbilidad física grave en personas con esquizofrenia al comparar los periodos de exposición y no-exposición en la misma persona. Además, en comparación con la ausencia de uso de antipsicótico, el empleo de antipsicótico a largo plazo se asoció a una disminución sustancial de la mortalidad por todas las causas, de origen cardiovascular y por suicidio en personas con esquizofrenia. Estos resultados indican que la mortalidad excesiva en la esquizofrenia puede no ser atribuible a los antipsicóticos, sino al menos parcialmente y en un grado relevante a la no-utilización de antipsicóticos.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio fue financiado por el Ministerio Finlandés de Asuntos Sociales y Salud a través del fondo de desarrollo para el Hospital Niuvanniemi. H. Taipale fue financiado por la Academia de Finlandia (becas 315969 y 320107). Los patrocinadores del estudio no tuvieron ninguna injerencia en el diseño del estudio, la recolección de datos, el análisis de datos, la interpretación de los datos o la redacción del artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Leucht S, Tardy M, Komossa K et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2012;379:2063-71.
2. Taipale H, Mehtälä J, Tanskanen A et al. Comparative effectiveness of antipsychotic drugs for rehospitalization in schizophrenia – a nationwide study with 20-year follow-up. Schizophr Bull 2017;44:1381-7.
3. Carbon M, Kane JM, Leucht S et al. Tardive dyskinesia risk with first- and second-generation antipsychotics in comparative randomized controlled trials: a meta-analysis. World Psychiatry 2018;17:330-40.
4. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S et al. Second-generation antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects: a systematic review and metaanalysis of head-to-head comparisons. Schizophr Bull 2012;38:167-77.
5. Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J et al. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. World Psychiatry 2015;14:119-36.
6. Firth J, Siddiqi N, Koyanagi A et al. The Lancet Psychiatry Commission: a blueprint for protecting physical health in people with mental illness. Lancet Psychiatry 2019;6:675-712.
7. Papola D, Ostuzzi G, Gastaldon C et al. Antipsychotic use and risk of life-threatening medical events: umbrella review of observational studies. Acta Psychiatr Scand 2019;140:227-43.
8. De Hert M, Detraux J, Van Winkel R et al. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. Nat Rev Endocrinol 2012;8:114-26.
9. Henderson DC, Vincenzi B, Andrea NV et al. Pathophysiological mechanisms of increased cardiometabolic risk in people with schizophrenia and other severe mental illnesses. Lancet Psychiatry 2015;2:452-64.
10. Ray WA, Chung CP, Murray KT et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. N Engl J Med 2009;360:225-35.
11. Vancampfort D, Correll CU, Galling B et al. Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis. World Psychiatry 2016;15:166-74.
12. Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ et al. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. World Psychiatry 2015;14:339-47.
13. Correll CU, Rubio JM, Kane JM. What is the risk-benefit ratio of long-term antipsychotic treatment in people with schizophrenia? World Psychiatry 2018;17:149-60.
14. Correll CU, Solmi M, Veronese N et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. World Psychiatry 2017;16:163-80.
15. Hjorthøj C, Stürup AE, McGrath JJ et al. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Lancet Psychiatry 2017;4:295-301.
16. Tanskanen A, Tiihonen J, Taipale H. Mortality in schizophrenia: 30-year nationwide follow-up study. Acta Psychiatr Scand 2018;138:492-9.
17. Schneider-Thoma J, Efthimiou O, Huhn M et al. Second-generation antipsychotic drugs and short-term mortality: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomised controlled trials. Lancet Psychiatry 2018;5:653-63.
18. Khan A, Faucett J, Morrison S et al. Comparative mortality risk in adult patients with schizophrenia, depression, bipolar disorder, anxiety disorders, and attention-deficit/hyperactivity disorder participating in psychopharmacology clinical trials. JAMA Psychiatry 2013;70:1091-9.
19. Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). Lancet 2009;374:620-7.
20. Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Torniainen M et al. Mortality and cumulative exposure to antipsychotics, antidepressants, and benzodiazepines in patients with schizophrenia: an observational follow-up study. Am J Psychiatry 2016;173:600-6.
21. Taipale H, Mittendorfer-Rutz E, Alexanderson K et al. Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia. Schizophr Res 2018;197:274-80.

22. Crump C, Winkleby MA, Sundquist K et al. Comorbidities and mortality in persons with schizophrenia: a Swedish national cohort study. Am J Psychiatry 2013;170:324-33.
23. Tiihonen J, Tanskanen A, Taipale H. 20-year nationwide follow-up study on discontinuation of antipsychotic treatment in first-episode schizophrenia. Am J Psychiatry 2018;175:765-73.
24. Tanskanen A, Taipale H, Koponen M, et al. From prescription drug purchases to drug use periods – a second generation method (PRE2DUP). BMC Med Inform Decis Mak 2015;15:21.
25. Lichtenstein P, Halldner L, Zetterqvist J et al. Medication for attention deficit- hyperactivity disorder and criminality. N Engl J Med 2012;367:2006-14.
26. Ventriglio A, Gentile A, Bonfitto I et al. Suicide in the early stage of schizophrenia. Front Psychiatry 2016;7:116.
27. Vermeulen J, Van Rooijen G, Doedens P et al. Antipsychotic medication and long-term mortality risk in patients with schizophrenia; a systematic review and meta-analysis. Psychol Med 2017;47:2217-28.
28. Stubbs B, Vancampfort D, Hallgren M et al. EPA guidance on physical activity as a treatment for severe mental illness: a meta-review of the evidence and position statement from the European Psychiatric Association (EPA),supported by the International Organization of Physical Therapists in Mental Health (IOPTMH). Eur Psychiatry 2018;54:124-44.
29. Vancampfort D, Firth J, Schuch FB et al. Sedentary behavior and physical activity levels in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a global systematic review and meta-analysis. World Psychiatry 2017;16:308-15.
30. Lahti M, Tiihonen J, Wildgust H et al. Cardiovascular morbidity, mortality and pharmacotherapy in patients with schizophrenia. Psychol Med 2012;42: 2275-85.
31. Correll CU, Druss BG, Lombardo I et al. Findings of a U.S. national cardiometabolic screening program among 10,084 psychiatric outpatients. Psychiatr Serv 2010;61:892-8.
32. Mitchell AJ, Delaffon V, Vancampfort D et al. Guideline concordant monitoring of metabolic risk in people treated with antipsychotic medication: systematic review and meta-analysis of screening practices. Psychol Med 2012;42:125-47.
33. Morrato EH, Druss B, Hartung DM et al. Metabolic testing rates in 3 state Medicaid programs after FDA warnings and ADA/APA recommendations for second-generation antipsychotic drugs. Arch Gen Psychiatry 2010;67:17-24.
34. Sisti LG, Dajko M, Campanella P et al. The effect of multifactorial lifestyle interventions on cardiovascular risk factors: a systematic review and metaanalysis of trials conducted in the general population and high risk groups. Prev Med 2018;109:82-97.
35. Yuen JWY, Kim DD, Procyshyn RM et al. Clozapine-induced cardiovascular side effects and autonomic dysfunction: a systematic review. Front Neurosci 2018;12:203.
36. Abela AR, Li Z, Lê AD et al. Clozapine reduces nicotine self-administration, blunts reinstatement of nicotine-seeking but increases responding for food. Addict Biol 2019;24:565-76.
37. Vermeulen JM, van Rooijen G, van de Kerkhof MPJ et al. Clozapine and longterm mortality risk in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of studies lasting 1.1-12.5 years. Schizophr Bull 2019;45:315-29.
38. Howes OD, McCutcheon R, Agid O et al. Treatment-resistant schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group consensus guidelines on diagnosis and terminology. Am J Psychiatry 2017;174:216-29.
39. Bitter I, Czobor P, Borsi A et al. Mortality and the relationship of somatic comorbidities to mortality in schizophrenia. A nationwide matched-cohort study. Eur Psychiatry 2017;45:97-103.
40. Tanskanen A, Taipale H, Koponen M et al. Drug exposure in register-based research – an expert-opinion based evaluation of methods. PLoS One 2017;12: e0184070.

DOI:10.1002/wps.20699

ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

Metformina añadida vs cambio de antipsicótico vs tratamiento antipsicótico continuado junto con educación sobre hábitos saludables en niños y jóvenes con sobrepeso u obesidad y enfermedades mentales graves: resultados del estudio IMPACT

Christoph U. Correll[1-3], Linmarie Sikich[4], Gloria Reeves[5], Jacqueline Johnson[6], Courtney Keeton[7], Marina Spanos[4], Sandeep Kapoor[1-3], Kristin Bussell[5], Leslie Miller[7], Tara Chandrasekhar[4], Eva M. Sheridan[8], Sara Pirmohamed[5], Shauna P. Reinblatt[5,7], Cheryl Alderman[9], Abigail Scheer[4], Irmgard Borner[1], Terrence C. Bethea[4,10], Sarah Edwards[5], Robert M. Hamer[11], Mark A. Riddle[7]

[1]Division of Psychiatric Research, Zucker Hillside Hospital, NY, USA; [2]Department of Psychiatry and Molecular Medicine, Donald and Barbara Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Hempstead, NY, USA; [3]Department of Child and Adolescent Psychiatry, Charité Universitätsmedizin, Berlin, Germany; [4]Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Duke University School of Medicine, Durham, NC, USA; [5]Division of Child and Adolescent Psychiatry, School of Medicine, University of Maryland, Baltimore, MD, USA; [6]SAS Institute, Cary, NC, USA; [7]Division of Child and Adolescent Psychiatry, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA; [8]Department of Science Education, Donald and Barbara Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Hempstead, NY, USA; [9]Duke Clinical Research Institute, Durham, NC, USA; [10]Hughes Center, Danville, VA, USA; [11]Department of Psychiatry, University of North Carolina, Chapel Hill, NC, USA

Se utilizan antipsicóticos para muchos trastornos psiquiátricos en niños y jóvenes. Aunque el aumento de peso inadecuado durante el desarrollo y las anomalías metabólicas, que constituyen factores de riesgo para la mortalidad cardiovascular prematura, son muy frecuentes en niños y jóvenes, no están claras las estrategias óptimas para reducir el sobrepeso y la obesidad pediátricos inducidos por antipsicóticos. El estudio IMPACT (Improving Metabolic Parameters in Antipsychotic Child Treatment) (Mejorando los Parámetros Metabólicos en el Tratamiento Antipsicótico Infantil) fue un estudio clínico aleatorizado con grupo paralelo, de 24 semanas, en el que se reclutaron niños y jóvenes con sobrepeso u obesidad, psiquiátricamente estables, de 8 a 19 años, con diagnóstico de enfermedad mental grave según el DSM-IV (trastorno del espectro de la esquizofrenia, trastorno del espectro bipolar o depresión psicótica), en cuatro universidades estadounidenses. Todos ellos habían aumentado sustancialmente de peso tras el tratamiento con un antipsicótico de segunda generación. El sistema de aleatorización centralizado e informatizado, asignó los participantes a grupos de tratamiento sin anonimato: metformina (MET); cambio de antipsicótico (aripiprazol o, si ya habían recibido ese fármaco, perfenazina o molindona; CAMBIO); o antipsicótico inicial continuado (CONTROL). Todos los participantes recibieron educación sobre hábitos saludables. El criterio principal de valoración fue el cambio en la puntuación z del índice de masa corporal (IMC) a partir del inicio, analizado utilizando medias estimadas de mínimos cuadrados. En total fueron aleatorizados 127 participantes: 49 en MET, 31 en CAMBIO y 47 en CONTROL. La puntuación z del IMC disminuyó significativamente en MET (semana 24: -0,09±0,03; p=0,002) y CAMBIO (semana 24: -0,11±0,04; p=0,003), mientras que aumentó de manera no significativa en CONTROL (semana 24: +0,04±0,03). En la comparación tridireccional, los cambios en la puntuación z del IMC mostraron diferencias significativas (p=0,001). MET y CAMBIO fueron cada una superiores a CONTROL (p=0,002), con magnitudes de 0,68 y 0,81, respectivamente; mientras que MET y CAMBIO no mostraron diferencias. Se presentaron más problemas gastrointestinales en MET que en CAMBIO o CONTROL. La junta de vigilancia de seguridad de los datos cerró el grupo CAMBIO-perfenazina porque un 35,2% de los participantes suspendió el tratamiento por agravamiento psiquiátrico. Estos datos parecen indicar que la obesidad y el sobrepeso pediátricos relacionados con antipsicótico se pueden reducir añadiendo metformina o cambiando a un antipsicótico de menor riesgo. La educación sobre hábitos saludables no es suficiente para prevenir el aumento persistente en la puntuación z del IMC.

Palabras clave: *Antipsicóticos, aumento de peso, niños, jóvenes, obesidad, metformina, cambio de antipsicótico, educación sobre hábitos saludables, IMPACT*

(Correll CU, Sikich L, Reeves G, Johnson J, Keeton C, Spanos M, et al. Metformin add-on vs. antipsychotic switch vs. continued antipsychotic treatment plus healthy lifestyle education in overweight or obese youth with severe mental illness: results from the IMPACT trial. World Psychiatry 2020;19:69–80)

Frecuentemente se utilizan antipsicóticos para tratar diferentes trastornos mentales[1] y a menudo se asocian a aumento de peso y anomalías metabólicas[2-4], particularmente en niños y adolescentes[4-7], lo que incrementa el riesgo de mortalidad prematura[8]. La vigilancia del riesgo cardiometabólico en pacientes tratados con antipsicóticos suele ser inadecuada[9,10], sobre todo en niños y jóvenes[11-13]. Las estrategias para resolver el aumento de peso y las anomalías metabólicas relacionados con antipsicóticos todavía no están suficientemente definidas y, sobre todo, se aplican infrecuentemente[14-15].

El Harvard Growth Study reveló que el sobrepeso en la adolescencia es un predictor más significativo de morbilidad por cardiopatía isquémica que el sobrepeso durante la edad adulta[16]. Un estudio de cohortes de una amplia población informó que la cardiopatía isquémica en el adulto se asociaba positivamente al índice de masa corporal (IMC) a los 7-13 años de edad en el caso de niños y a los 11-13 años para las niñas, con riesgo de incremento en toda la distribución del IMC[17]. En consecuencia, el sobrepeso y la obesidad inducidos por el tratamiento antipsicótico en niños y jóvenes representan un problema de salud pública importante.

Se han evaluado en adultos varias estrategias para reducir el aumento de peso inducido por antipsicóticos[14]. Estas consisten en cambios en los hábitos conductuales[18], cambio a un antipsicótico de menor riesgo[19] y adición de topiramato[20] o metformina[21].

En adultos, los resultados de cambios en la conducta han sido ambivalentes. Un ensayo controlado aleatorizado (ECA) a gran escala no mostró un beneficio significativo[22]. Un metaanálisis reciente[18] de 41 ECAs (N=4.267) demostró que, en adultos con enfermedad mental grave, los cambios individualizados en los hábitos saludables que se mantenían un promedio de 22 semanas podían reducir el IMC 0,63 kg/m^2 en comparación con los grupos control. Sin embargo, tras un promedio de 32 semanas después de la intervención, el efecto se mantuvo similar en 17 ECAs, pero dejó de ser significativo. En la mayoría de los estudios los datos han sido de baja o muy baja calidad de evidencia, y se ha considerado

que los efectos estadísticamente significativos probablemente no eran clínicamente significativos[18].

En contraste con estos datos disponibles en adultos, casi no se dispone de ECAs sobre programas para la reducción de peso por cambios de conducta en niños y adolescentes con aumento de peso relacionado con antipsicóticos. El único ECA pediátrico de asesoría de la conducta para modificar el peso en adolescentes con esquizofrenia o trastorno bipolar, de 52 semanas de duración, no logró demostrar beneficios significativos[23].

Entre las intervenciones farmacológicas para bajar de peso en adultos con enfermedad mental grave, la metformina es hasta ahora la mejor estudiada[14,21]. En un metaanálisis de 19 ECAs (N=1.279), añadir metformina al tratamiento antipsicótico durante un promedio de 3-4 meses redujo significativamente el peso corporal en relación con el control, con un efecto medio de 0,61[21].

No se ha aclarado del todo el mecanismo para la pérdida de peso inducida por la metformina, pero algunos datos indican diversos efectos[24]. Se ha documentado bien que la metformina disminuye la gluconeogénesis hepática y mejora la sensibilidad a la insulina en hígado y tejido muscular. Dado que los niveles de insulina están elevados como parte de la resistencia a la insulina tras un aumento de peso no fisiológico, y que la insulina aumenta el apetito, la mejora de la resistencia a la insulina inducida por la metformina podría reducir el apetito y la ingesta calórica. Además, se ha demostrado que la metformina afecta la regulación hipotalámica, regulando la sensibilidad a la leptina, la fisiología digestiva y los ritmos circadianos, que pueden no solo influir en la ingesta de alimento, sino también en la oxidación de lípidos y el almacenamiento de lípidos en hígado, músculo esquelético y tejido adiposo[24].

Los datos sobre intervenciones farmacológicas orientadas a la reducción de peso en niños y adolescentes con sobrepeso/obesidad inducidos por antipsicóticos son mucho más limitados que en adultos. Solo se dispone de tres ECAs de metformina, de 12 a 16 semanas de duración[25-27]. En un estudio de 39 jóvenes con trastornos psiquiátricos mixtos, la metformina tuvo resultados diferentes al placebo en los parámetros antropométricos, pero no en los metabólicos[25]. En un estudio de 49 jóvenes con trastornos del espectro de la esquizofrenia, las diferencias a favor del tratamiento con metformina no fueron estadísticamente significativas para los parámetros de peso corporal, y no se evidenciaron beneficios metabólicos[26]. En un estudio de 60 niños con autismo, la metformina tuvo resultados diferentes al placebo en cuanto a los parámetros antropométricos, pero no en las determinaciones metabólicas[27].

Además, hasta el momento, en ningún ECA pediátrico o de adultos se han comparado directamente los efectos del cambio de antipsicótico vs la adición de un fármaco para bajar de peso; y en ningún estudio pediátrico se ha analizado la medicación combinada y el tratamiento conductual.

El objetivo de este estudio fue comparar la eficacia y la tolerabilidad de añadir metformina, cambiar a un antipsicótico con menos riesgo de aumento de peso, y el tratamiento psicótico continuado, con el trasfondo de educación para hábitos saludables (HS), en niños y adolescentes con enfermedad mental grave y aumento de peso clínicamente importante inducido por antipsicótico.

MÉTODOS

El estudio IMPACT (Improving Metabolic Parameters in Antipsychotic Child Treatment – Mejorando los Parámetros Metabólicos en el Tratamiento Antipsicótico Infantil) fue un ensayo clínico aleatorizado, con grupo paralelo, no ciego, aprobado y supervisado por las Juntas de Análisis Institucional en Zucker/Hillside Hospital, de la Johns Hopkins University, University of Maryland y University of North Carolina en Chapel Hill[28]. Fue financiado por el US National Institute of Mental Health (NIMH).

Participantes

Fueron reclutados para el estudio niños y jóvenes de 8 a 19 años con diagnóstico primario de trastorno del espectro de la esquizofrenia, trastorno del espectro bipolar o depresión mayor con características psicóticas, de acuerdo al DSM-IV. Los diagnósticos psiquiátricos se establecieron en la consulta de evaluación utilizando la modificación del Liebenluft del Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children - versión Presente y Vitalicia (K-SADS-PL)[29,30].

Otros criterios de inclusión fueron: a) haber sido tratado con un antipsicótico de segunda generación (ASG) –aripiprazol, asenapina, iloperidona, lurasidona, olanzapina, paliperidona, quetiapina, risperidona o ziprasidona– con una dosis estable durante un mínimo de 30 días; b) haber estado clínicamente estable con los planes de tratamiento actuales, según se evaluó mediante la escala de Impresión Global Clínica - Gravedad y Mejora (CGI-I y CGI-S; Clinical Global Impression - Severity and Improvement)[31], durante un mínimo de 30 días; c) tener un IMC≥85º percentil para edad y género (es decir, tener sobrepeso u obesidad); d) haber tenido un aumento de peso sustancial (>10% del peso inicial) mientras tomaban el ASG; e) tener un cuidador primario (progenitor, pariente cercano que funcionara in loco parentis, tutor legal o padre adoptivo) que hubiese conocido a la persona durante un mínimo de 6 meses antes de que ingresara en el estudio; f) poder participar en todos los aspectos del protocolo según el criterio clínico del investigador.

Los criterios de exclusión fueron: a) tratamiento con más de un medicamento antipsicótico o más de tres medicamentos psiquiátricos en total (se permitían cuatro si dos eran por déficit de atención con hiperactividad -TDAH-); b) tratamiento antipsicótico con clozapina (que se utiliza exclusivamente para las enfermedades resistentes al tratamiento); c) cambio de medicación psiquiátrica o de dosis en los últimos 30 días; d) cualquier medicamento que afecte las concentraciones de glucosa, insulina o lípidos; d) cualquier enfermedad neurológica o médica importante que afecte al peso corporal o la actividad física; e) glucosa en ayunas alterada (≥126 mg/dL) o creatinina sérica alterada (>1,3 mg/dL); f) trastorno de dependencia a sustancias (excepto dependencia al tabaco) en el mes previo; g) diagnóstico actual o permanente de anorexia o bulimia nerviosa; h) IQ<55; i) hipersensibilidad documentada a aripiprazol, perfenazina o metformina; j) intentos previos con aripiprazol o perfenazina de más de dos semanas de duración y que se hubieran suspendido por problemas de eficacia o tolerabilidad; k) riesgo significativo de peligrosidad para sí mismos o para los demás; l) para participantes del género femenino, estar embarazadas, en lactancia o ser sexualmente activas y no estar dispuestas a adherirse a un método anticonceptivo doble. Se permitían medicamentos para TDAH y valproato.

Procedimientos

Todos los participantes de 18 a 19 años y por lo menos uno de los padres en el caso de menores de edad, proporcionaron consenti-

miento informado por escrito; todos los participantes menores de 18 años confirmaron su consentimiento. La elegibilidad se determinó durante un periodo de evaluación de tres semanas para documentar el estado de salud psiquiátrica y física y la estabilidad.

Todos los pacientes elegibles recibieron terapia HLE y fueron aleatorizados para un tratamiento abierto de 24 semanas con: a) metformina añadida (MET); b) cambio de ASG a un antipsicótico con menor riesgo cardiometabólico (aripiprazol o, si previamente habían recibido este fármaco, molindona –antes de su retirada del mercado estadounidense– o perfenazina) (CAMBIO); c) tratamiento continuado con el ASG actual (CONTROL). Todos los participantes tratados con metformina recibieron un polivitamínico diario para prevenir la deficiencia de vitamina B12[32].

La molindona fue elegida originalmente para el grupo CAMBIO cuando los pacientes presentaban aumento de peso importante mientras recibían aripiprazol. Se seleccionó porque había obtenido el menor aumento de peso en el estudio TEOSS (Tratamiento de trastornos del espectro de la esquizofrenia de inicio precoz)[33]. Cuando se retiró de Estados Unidos, el NIMH recomendó mantener la comparación entre un ASG (aripiprazol) y un antipsicótico de primera generación (APG) en el grupo CAMBIO. Entre los APGs disponibles, optamos por la perfenazina, por su mejor perfil sobre el aumento de peso y cambios metabólicos respecto a los ASGs en el proyecto CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness - Estudios clínicos sobre las estrategias de eficacia en los antipsicóticos)[34].

Se llevó a cabo la aleatorización a través de un sistema informatizado. Se estratificaron para ASGs actuales (risperidona, aripiprazol u "otro antipsicótico") y para el diagnóstico (trastorno del espectro de la esquizofrenia u otro trastorno). Pacientes, cuidadores y miembros del equipo del estudio se enteraron de la asignación en la aleatorización al final de la consulta inicial.

El estudio incluyó 10 consultas personales (a las 0, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20 y 24 semanas) y 6 sesiones telefónicas (a las 3, 5, 7, 9, 10 y 11 semanas). Se llevaron a cabo evaluaciones metabólicas al inicio, a las 12 semanas y a las 24 semanas.

Se evaluaron las manifestaciones clínicas psiquiátricas al inicio y en las semanas 12 y 24 por evaluadores independientes (médicos con ≥2 años de experiencia de trabajo con niños y jóvenes con enfermedades psiquiátricas), en forma de estudio ciego respecto a la condición del estudio y a los efectos adversos de la medicación, utilizando la escala BPRS-C de 21 elementos (Brief Psychiatric Rating Scale for Children - Escala breve de evaluación psiquiátrica para niños)[35].

La vigilancia continuada durante la fase de tratamiento incluyó análisis de síntomas psiquiátricos, efectos adversos y adherencia al tratamiento, llevada a cabo por psiquiatras pediátricos y del adolescente certificados. Para la revisión de los síntomas psiquiátricos se utilizó el CGI-I y CGI-S. Se evaluaron los efectos adversos mediante la escala SLAES (Systematic Longitudinal Adverse Event Scale - Escala sistemática longitudinal de eventos adversos)[36], la escala SAEPS (Simpson-Angus Extrapyramidal Symptoms Scale - Escala Simpson-Angus de síntomas extrapiramidales)[37], la escala BARS (Barnes Akathisia Rating Scale - Escala de calificación de acatisia de Barnes)[38] y la escala AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale - Escala de movimiento involuntario anormal)[39].

Todos los valores de laboratorio de los parámetros metabólicos en las principales visitas (inicial, a las 12 semanas y 24 semanas) se obtuvieron tras ayuno nocturno de por lo menos 8 horas. Se determinaron glucosa, insulina, triglicéridos, colesterol total, colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL), colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), evaluación del modelo homeostático para la resistencia a la insulina (HOMA-IR), hemoglobina A1c (HbA1c) y proteína C-reactiva.

En todos los casos, se obtuvieron datos de adherencia al tratamiento autoadministrados por el padre/paciente respecto a todos los medicamentos psicotropos. En todos los participantes que recibieron los medicamentos del estudio (es decir, antipsicótico cambiado o metformina), también se obtuvo información mediante el recuento de pastillas en todas las visitas. En todos los pacientes, se determinaron las concentraciones sanguíneas de antipsicótico en las semanas 12 y 24.

Los pacientes podían abandonar el estudio y derivarse para seguimiento clínico en caso de: a) petición del participante o tutor; b) criterio del pediatra independiente o del endocrinólogo pediátrico consultor de que los problemas metabólicos exigían tratamiento al margen del estudio; o c) agravamiento importante de síntomas psiquiátricos operacionalizados como una calificación en CGI-I de "empeoramiento" o "grave empeoramiento" en dos ocasiones sucesivas durante un periodo de ≥2 semanas.

Los participantes también podían ser retirados si ocurrían eventos adversos moderados/graves que no se pudiesen resolver con ajuste de la dosis o la adición de los cuatro medicamentos concomitantes permitidos; o, si lo solicitaba el investigador principal, como consecuencia del incumplimiento o del estado clínico.

Condiciones de tratamiento

HS consistió en educación sobre las estrategias para mejorar la nutrición y la actividad física, así como seguimiento periódico del peso corporal[40]. Se aumentó la frecuencia de las consultas cuando los participantes aumentaban 5-10% del peso corporal inicial.

Para los participantes que pesaban <50 kg, el ajuste de la metformina se inició con dosis de 250 mg administrada con la cena, que se aumentó a 250 mg adicionales (en el desayuno) después de una semana; y posteriormente en incrementos de 250 mg cada semana (administrados dos veces al día, con el desayuno y la cena), hasta llegar a los 500 mg dos veces al día. Para los jóvenes que pesaban 50-70 kg, la dosis máxima de metformina fue 500 mg por la mañana y 1.000 mg por la noche.

Para los participantes que pesaban >70 kg, el ajuste de metformina comenzó con 500 mg administrados con la cena, que se incrementaron en dosis de 500 mg (tomados en el desayuno) después de una semana, y posteriormente mediante incrementos de 500 mg semanales (tomados dos veces al día, con el desayuno y la cena), hasta llegar a 1.000 mg dos veces al día.

Durante el ajuste cruzado en meseta del ASG inicial a aripiprazol o perfenazina, el ASG inicial se mantuvo con la misma dosis durante 3 semanas, y luego se redujo gradualmente un 25% de la dosis inicial en las siguientes 3 semanas. El aripiprazol se inició a dosis de 2 mg/día durante una semana, aumentándose a 5 mg/día en la semana 2, y aumentándose luego en incrementos de 5 mg hasta un máximo de 30 mg/día. La perfenazina se inició a una dosis de 4 mg/día, y se aumentó cada semana 4 mg hasta un máximo de 64 mg/día.

Tanto la velocidad del ajuste de la metformina como el ajuste cruzado del ASG se podían alterar en función de la respuesta clínica. En el grupo CAMBIO-perfenazina, se utilizó benztropina a dosis de 0,5 mg cada 12 horas cuando la perfenazina alcanzó >8 mg/día. Se podía utilizar metformina-XR en caso de problemas digestivos intolerables.

Criterios de valoración

El criterio principal de valoración fue el cambio en la puntuación z del IMC. Las puntuaciones z del IMC se calcularon utilizando el programa proporcionado por el Children's Nutrition Research Center en Baylor College of Medicine. Los criterios secundarios de valoración fueron cambios en otros parámetros antropométricos, en glucosa, lípidos, proteína C-reactiva, y en la escala IWQOL-Kids (Impact of Weight on Quality of Life-Kids - Impacto del peso en la calidad de vida de los niños)[41].

Los criterios de seguridad incluyeron una revisión longitudinal de efectos adversos utilizando las escalas SLAES, SAEPS, BARS y AIMS, y la evaluación psiquiátrica por evaluadores, método ciego, utilizando las escalas CGI-I y BPRS-C.

Análisis estadístico

Se analizaron los resultados de eficacia de los sujetos con valor basal y ≥1 valor post-basal utilizando un modelo mixto longitudinal en el que se ingresaron predictores para el tratamiento, para la visita (tratada como variable categórica con un patrón de covarianza no estructurado para reflejar la correlación entre las consultas de cada participante), para la interacción tratamiento-por-visita, y para la puntuación inicial en el modelo. Se estimaron las medias de mínimos cuadrados (LSMs) para el cambio desde el inicio en cada visita, para cada grupo de tratamiento y para las diferencias entre cada par de grupos de tratamiento. Las LSMs solo se reportaron en las semanas 12 y 24, pero se ajustaron los modelos utilizando datos de todos los momentos de evaluación disponibles. En todos los análisis de pruebas de hipótesis se utilizó una estrategia jerárquica para conservar la potencia y eliminar la inflación de la tasa de error del experimento en general.

La imputación debida a la finalización temprana se limitó a variables obtenidas únicamente en las semanas 12 y 24. Los datos sobre la discontinuación en las semanas 1 a 11 se trasladaron a la semana 12; los datos de las semanas 13-23, a la semana 24. Se utilizaron los grados de libertad de Kenward-Roger[42] en el denominador de las pruebas de significación para corregir las comparaciones múltiples.

Se estimó el tiempo transcurrido hasta la suspensión utilizando la curva de supervivencia de Kaplan-Meier con cálculos logarítmicos para comparar los grupos de tratamiento. Las características demográficas, los efectos adversos y otras variables relacionadas con la seguridad se resumieron utilizando estadística descriptiva básica. En los análisis exploratorios de chi-cuadrado post-hoc se compararon los tres grupos en cuanto a aumento de peso e incidencia de efectos adversos sin correcciones para comparaciones múltiples.

Basándose en un cálculo de la potencia, un tamaño de muestra de 44 por grupo (N total =132) generó una potencia del 80% para detectar una diferencia significativa respecto al criterio principal de valoración, la puntuación z del IMC.

RESULTADOS

Participantes

Entre octubre de 2009 y octubre de 2013, 127 participantes fueron aleatorizados (grupos CONTROL=47; MET=49; CAMBIO=31). El análisis de los efectos adversos excluyó a cinco participantes (CONTROL=2, MET=2, CAMBIO=1), que suspendieron la medicación sin aportar información sobre los efectos adversos, tras enterarse de su asignación en la aleatorización. Los análisis primarios de eficacia incluyeron 121 participantes (CONTROL=44; MET=47; CAMBIO=30: aripiprazol=12, perfenazina=17; molindona=1) con una medición de signos vitales ≥1 post-basal.

Características basales

En la Tabla 1 se resumen las características demográficas y clínicas iniciales de los pacientes. La media de edad fue 13,7±3,3 años; siendo 64,6% del género masculino, y 52,7% caucásicos. Los diagnósticos primarios fueron trastorno del espectro bipolar en 84,2% de los pacientes, trastorno del espectro de la esquizofrenia en 9,4% y depresión psicótica en 6,3%. Los diagnósticos concomitantes más frecuentes fueron TDAH (35,4%), trastorno del espectro autista (26,0%), trastornos por ansiedad (25,2%) y trastorno por oposición desafiante o trastorno de la conducta (21,2%). El 52,0% de los participantes había sido hospitalizado previamente por problemas psiquiátricos.

Aripiprazol (46,4%) y risperidona (38,6%) fueron los antipsicóticos que con más frecuencia se administraron al inicio. La media de duración del uso de antipsicótico actual y total fue 21,6±20,4 y 29,9±23,1 meses, respectivamente. Casi la mitad (43,3%) se había tratado de forma consecutiva con múltiples antipsicóticos. Los grupos de tratamiento no difirieron significativamente en los parámetros antropométricos, psiquiátricos y metabólicos al inicio.

Tratamiento

Gran parte de los participantes (72,3%) alcanzó su dosis MET objetivo hacia la semana 12. Un participante adicional la alcanzó hacia la semana 24. Las dosis medias de metformina al final fueron 1.000±500 mg/día en participantes con peso <50 kg; 1.250±500 mg/día para los que pesaban 50-70 kg, y 1.766±442 mg/día para los que pesaban >70 kg.

Diez participantes (83,3%) cambiaron a aripiprazol en la semana 8; uno no pudo suspender por completo su ASG inicial. De los que cambiaron a perfenazina, 58,8% lo hizo en la semana 8; 41,2% no pudo suspender su ASG inicial. Las dosis medias al final del estudio fueron 12,8±9,0 mg/día para aripiprazol y 11,6±10,2 mg/día para perfenazina. Otros psicotropos se mantuvieron prácticamente sin cambio durante todo el estudio.

La duración media del tratamiento fue 19,4±8,4 semanas en el grupo CONTROL, 20,3±7,2 semanas en el grupo MET y 18,2±8,3 en el grupo CAMBIO (p=0,113), con marcada discrepancia entre aripiprazol (20,6±8,3 semanas), perfenazina (16,9±8,0 semanas) y molindona (12 semanas).

El abandono por cualquier causa fue significativamente mayor en el grupo perfenazina-CAMBIO (52,9%) que en cualquier otro grupo (p=0,041; CONTROL=25,5%, MET=21,2%, CAMBIO=36,6%, aripiprazol-CAMBIO=8,3%), debido principalmente a una eficacia psiquiátrica inadecuada (p=0,0014; CONTROL=6,3%, MET=4,1%, aripiprazol-CAMBIO=0%, perfenazina-CAMBIO=35,2%). En consecuencia, la junta de vigilancia de seguridad de datos del NIMH cerró el grupo perfenazina-CAMBIO el 8 de febrero de 2013.

Resultado primario

En la Tabla 2 se muestran los cambios estimados desde el inicio hasta el final, los valores de p y el efecto del tamaño en los cambios

Tabla 1 Características demográficas y clínicas de los participantes al inicio del estudio (población aleatorizada)

	Control (N=47)	Metformina (N=49)	Cambio (N=31)	Total (N=127)
Edad (media±DE)	13,4 ± 3,2	13,4 ± 3,2	14,7 ± 3,3	13,7 ± 3,3
8-12 años (%)	51,1	44,9	29,0	43,3
13-17 años (%)	36,2	46,9	54,8	44,9
18+ años (%)	12,8	8,2	16,1	11,8
Género (% varones)	63,8	63,3	67,7	64,6
Grupo étnico (%)				
Caucásicos	53,2	53,1	51,6	52,7
Negros	27,6	28,6	29,0	28,3
Otros	19,1	18,4	19,3	18,9
Diagnóstico psiquiátrico primario (%)				
Trastorno del espectro de la esquizofrenia	10,6	12,2	3,2	9,4
Trastorno del espectro bipolar	83,0	83,7	22,6	84,2
Depresión psicótica	6,4	4,1	9,7	6,3
Principales diagnósticos comórbidos (%)				
TDAH	31,9	34,7	41,9	35,4
Trastorno del espectro autista	29,8	28,6	16,1	26,0
Trastornos de ansiedad	29,8	28,6	12,9	25,2
Trastorno por oposición desafiante/trastorno de la conducta	19,1	20,4	25,8	21,2
Medicación antipsicótica al inicio (%)				
Aripiprazol	51,1	40,8	48,4	46,4
Risperidona	36,2	40,8	38,7	38,6
Ziprasidona	8,5	8,2	6,4	7,9
Olanzapina	2,1	6,1	3,2	3,9
Quetiapina	2,1	4,1	3,2	3,1
Co-medicación psiquiátrica al inicio (%)				
Psicoestimulante	40,4	44,9	41,9	42,5
Antidepresivo	34,0	36,7	38,7	36,2
Estabilizador del estado de ánimo	19,1	26,5	12,9	20,5
Medicación no-estimulante anti-TDAH	31,9	4,1	12,9	16,5
Hipnótico/ansiolítico	12,8	18,4	19,3	16,5
Anticolinérgico	10,6	8,2	6,4	8,7
Uso actual de antipsicótico (meses, media±DE)	22,7 ± 18,5	21,6 ± 23,2	19,8 ± 18,4	21,6 ± 20,4
Uso total de antipsicótico (meses, media±DE)	30,8 ± 20,9	29,0 ± 26,7	30,0 ± 20,3	29,9 ± 23,1
Tratados con múltiples antipsicóticos consecutivos (%)	40,4	61,2	51,6	43,3
Hospitalizaciones psiquiátricas previas (%)	44,7	53,1	61,3	52,0

TDAH, trastorno por déficit de atención e hiperactividad

intragrupales, la comparación tridireccional y, si esta comparación era significativa, las comparaciones de grupos de pares para todos los resultados de eficacia.

La puntuación z del IMC disminuyó significativamente tanto en MET (semana 12: -0,03±0,01, p=0,019; semana 24: -0,09±0,03, p=0,002) como en CAMBIO (semana 12: -0,05±0,02, p=0,008; semana 24: -0,11±0,04, p=0,003), mientras que aumentó de manera no significativa en el grupo CONTROL (semana 12: +0,03±0,01, semana 24: +0,04±0,03).

El cambio en la puntuación z del IMC fue significativamente diferente en los tres grupos en las semanas 12 (p=0,002) y 24 (p=0,001); siendo MET (p=0,005 y p=0,002, respectivamente) y CAMBIO (p=0,002 en los dos momentos de evaluación) superiores al grupo CONTROL, con variaciones de 0,40 a 0,81 y sin diferencia significativa entre MET y CAMBIO (Tabla 2 y Figura 1).

Resultados antropométricos secundarios

El resto de parámetros antropométricos siguió el mismo patrón que el resultado primario (Tabla 2). El peso aumentó significativamente en CONTROL (semana 12: +1,95±0,36 kg, p<0,0001;

Tabla 2 Cambio desde el inicio a la semana 12 y a la semana 24 en los resultados antropométricos, metabólicos y psiquiátricos (población de eficacia)

	Control, intragrupal (N=44)			Metformina, intragrupal (N=47)			Cambio, intragrupal (N=30)			Comparación tridireccional	Control *vs* Metformina		Control *vs* Cambio		Metformina *vs* Cambio	
	LSM (EE)	p	ES	LSM (EE)	p	ES	LSM (EE)	p	ES	p	p	ES	p	ES	p	ES
Puntuación z del IMC																
Semana 12	0,03 (0,01)	NS	0,05	–0,03 (0,01)	0,019	–0,07	–0,05 (0,02)	0,008	–0,10	0,002	0,005	0,40	0,002	0,51	NS	0,11
Semana 24	0,04 (0,03)	NS	0,08	–0,09 (0,03)	0,002	–0,18	–0,11 (0,04)	0,003	–0,23	0,001	0,002	0,68	0,002	0,81	NS	0,13
Insulina en ayunas (mU/mL)																
Semana 12	–15,3 (11,3)	NS	–0,15	–33,0 (10,3)	0,002	–0,33	–5,7 (14,2)	NS	–0,06	NS		0,31		–0,17		–0,48
Semana 24	17,4 (20,1)	NS	0,17	–18,6 (16,4)	NS	–0,18	4,4 (23,0)	NS	0,04	NS		0,42		0,15		–0,27
Peso (libras)																
Semana 12	4,3 (0,8)	<0,0001	0,07	0,3 (0,7)	NS	0,00	0,3 (0,9)	NS	0,01	0,0002	0,0002	0,67	0,001	0,66	NS	–0,01
Semana 24	8,5 (1,5)	<0,001	0,14	–0,4 (1,4)	NS	–0,01	0,3 (1,9)	NS	0,01	<0,0001	<0,0001	0,99	0,0008	0,91	NS	–0,08
Percentil del IMC																
Semana 12	0,5 (0,2)	0,017	0,12	–0,1 (0,2)	NS	–0,03	–0,4 (0,2)	NS	–0,09	0,016	0,029	0,22	0,008	0,31	NS	0,10
Semana 24	0,7 (0,4)	0,045	0,19	–0,5 (0,4)	NS	–0,13	–0,9 (0,5)	0,054	–0,23	0,01	0,015	0,40	0,006	0,54	NS	0,13
Glucosa en ayunas (mg/dL)																
Semana 12	3,1 (1,8)	NS	0,27	–6,1 (1,5)	0,0002	–0,53	–2,8 (2,1)	NS	–0,24	0,001	0,0002	0,95	0,036	0,62	NS	–0,34
Semana 24	0,9 (2,0)	NS	0,08	–0,3 (1,7)	NS	–0,03	0,7 (2,6)	NS	0,06	NS		0,12		0,02		–0,10
HOMA-IR																
Semana 12	–0,29 (0,41)	NS	–0,08	–1,43 (0,36)	0,0002	–0,4	–0,31 (0,50)	NS	–0,09	NS		0,57		0,01		–0,56
Semana 24	0,63 (0,82)	NS	0,17	–0,46 (0,65)	NS	–0,13	0,30 (0,91)	NS	0,08	NS		0,33		0,10		–0,23
HbA1c (%)																
Semana 12	0,00 (0,04)	NS	0,00	–0,05 (0,03)	NS	–0,15	–0,03 (0,04)	NS	–0,10	NS		0,23		0,15		–0,08
Semana 24	0,02 (0,04)	NS	0,05	–0,09 (0,04)	0,028	–0,27	0,01 (0,06)	NS	0,04	NS		0,43		0,01		–0,42
Colesterol total (mg/dL)																
Semana 12	3,5 (4,0)	NS	0,11	–6,6 (3,8)	NS	–0,20	–1,9 (4,7)	NS	–0,06	NS		0,41		0,22		–0,19
Semana 24	5,3 (4,4)	NS	0,16	–1,2 (4,2)	NS	–0,04	–10,2 (5,7)	NS	–0,31	NS		0,25		0,59		0,34
Colesterol-HDL (mg/dL)																
Semana 12	0,7 (1,6)	NS	0,06	1,0 (1,5)	NS	0,08	–2,5 (1,9)	NS	–0,20	NS		–0,02		0,33		0,35
Semana 24	0,4 (1,1)	NS	0,04	–0,1 (1,1)	NS	–0,01	–3,9 (1,5)	0,009	–0,31	NS		0,09		0,65		0,57
Colesterol-LDL (mg/dL)																
Semana 12	2,6 (3,6)	NS	0,10	–6,0 (3,3)	NS	–0,22	2,2 (4,2)	NS	0,08	NS		0,39		0,02		–0,37
Semana 24	3,6 (4,1)	NS	0,13	–3,9 (3,9)	NS	–0,14	–8,3 (5,3)	NS	–0,30	NS		0,31		0,49		0,18

Tabla 2 Cambio desde el inicio a la semana 12 y a la semana 24 en los resultados antropométricos, metabólicos y psiquiátricos (población de eficacia) *(continuación)*

	Control, intragrupal (N=44)			Metformina, intragrupal (N=47)			Cambio, intragrupal (N=30)			Comparación tridireccional	Control *vs* Metformina		Control *vs* Cambio		Metformina *vs* Cambio	
	LSM (EE)	p	ES	LSM (EE)	p	ES	LSM (EE)	p	ES	p	p	ES	p	ES	p	ES
Triglicéridos (mg/dL)																
Semana 12	–5,8 (6,6)	NS	–0,10	–7,2 (6,2)	NS	–0,12	–6,6 (7,7)	NS	–0,11	NS		0,03		0,02		–0,01
Semana 24	0,2 (9,1)	NS	0,00	14,7 (8,7)	NS	0,25	16,6 (12,0)	NS	0,28	NS		–0,27		–0,30		–0,04
Proteína C reactiva (mg/dL)																
Semana 12	0,07 (0,75)	NS	0,02	–0,52 (0,69)	NS	–0,13	–0,63 (1,09)	NS	–0,15	NS		0,16		0,19		0,03
Semana 24	0,87 (0,82)	NS	0,21	–0,86 (0,77)	NS	–0,21	–1,64 (1,26)	NS	–0,39	NS		0,46		0,66		0,21
Gravedad de CGI																
Última - basal	0,28 (0,78)	NS		–0,04 (0,86)	NS		–0,12 (1,11)	NS		NS						
Mejoría de CGI																
Última	3,38 (1,03)			3,43 (1,15)			3,80 (1,35)			NS						
Puntuación total de BPRS-C																
Semana 12	–3,1 (1,7)	NS	–0,22	–2,8 (1,6)	NS	–0,20	–6,5 (2,1)	0,002	–0,45	NS		–0,03		0,31		0,34
Semana 24	–4,3 (1,7)	0,012	–0,30	–4,6 (1,6)	0,006	–0,32	–4,8 (2,2)	0,031	–0,34	NS		0,03		0,05		0,02
IWQOL-Kids, comodidad física																
Semana 12	0,7 (0,5)	NS	0,14	1,5 (0,5)	0,002	0,29	1,1 (0,7)	NS	0,21	NS		–0,25		–0,12		0,13
Semana 24	0,2 (0,6)	NS	0,04	1,6 (0,5)	0,005	0,31	2,9 (0,8)	0,0003	0,55	0,026	NS	–0,41	0,008	–0,78		–0,37
IWQOL-Kids, autoestima																
Semana 12	2,8 (1,0)	0,004	0,27	3,4 (0,9)	0,0002	0,32	2,5 (1,2)	0,037	0,24	NS		–0,10		0,06		0,15
Semana 24	2,5 (0,9)	0,009	0,24	4,1 (0,9)	<0,0001	0,39	5,6 (1,2)	<0,0001	0,54	NS		–0,30		–0,59		–0,29
IWQOL-Kids, vida social																
Semana 12	0,5 (0,7)	NS	0,11	2,2 (0,6)	0,0008	0,44	–1,3 (0,9)	NS	–0,26	0,005	NS	–0,41	NS	0,45	0,001	0,85
Semana 24	0,6 (0,6)	NS	0,12	1,4 (0,6)	0,013	0,28	1,9 (0,8)	0,019	0,37	NS		–0,23		–0,36		–0,32
IWQOL-Kids, relaciones familiares																
Semana 12	0,6 (0,6)	NS	0,15	1,0 (0,5)	NS	0,28	0,3 (0,7)	NS	0,08	NS		–0,14		0,08		0,22
Semana 24	0,3 (0,5)	NS	0,08	0,4 (0,4)	NS	0,10	0,6 (0,6)	NS	0,15	NS		–0,03		–0,10		–0,07
IWQOL-Kids, total																
Semana 12	4,9 (1,9)	0,014	0,25	8,1 (1,8)	<0,0001	0,41	2,4 (2,4)	NS	0,12	NS		–0,28		0,21		0,48
Semana 24	3,8 (1,9)	0,047	0,19	7,4 (1,7)	<0,0001	0,38	10,7 (2,4)	<0,0001	0,55	NS		–0,33		–0,65		–0,31

LSM, medias de mínimos cuadrados; EE, error estándar; ES, variación del efecto; IMC, índice de masa corporal; HOMA-IR, modelo homeostático de resistencia a la insulina; HbA1c, hemoglobina A1c; HDL, lipoproteína de alta densidad; LDL, lipoproteína de baja densidad; CGI, Impresión global clínica; BPRS-C, Escala breve de evaluación psiquiátrica para niños; IWQOL-Kids, Impacto del peso en la calidad de vida de los niños.

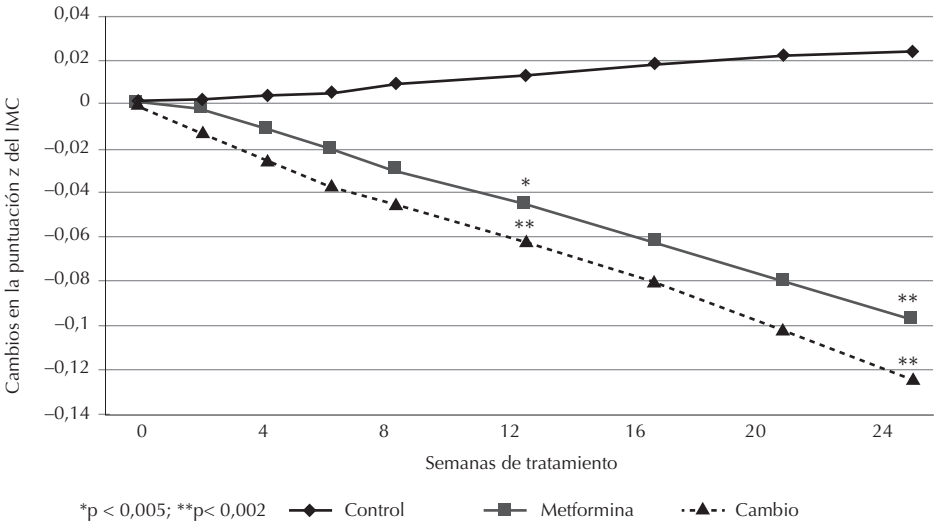

Figura 1 Cambio estimado en la puntuación z del índice de masa corporal (IMC) a lo largo del tiempo.

semana 24: 3,86±0,68 kg, p<0,001); mientras que permaneció esencialmente igual en MET (+0,14±0,32 kg y -0,18±0,64 kg) y CAMBIO (+0,14±0,41 kg y +0,14±0,86 kg). La comparación tridireccional fue significativa en la semana 12 (p=0,0002) y 24 (p<0,0001), y tanto MET como CAMBIO tuvieron mejor desempeño que CONTROL en los dos momentos de evaluación (variación de 0,66 a 0,99).

Se observó pérdida de peso en el 55,1% de MET, 46,7% de CAMBIO y 10,6% de CONTROL. Además, el 88,6% de los participantes en CONTROL aumentó de peso, 22,7% aumentó ≥7% del peso inicial en comparación con solo 6,1% de MET y 9,7% de CAMBIO.

Parámetros metabólicos

De todos los parámetros metabólicos evaluados, solo la glucosa en ayunas en la semana 12 difirió de forma significativa en la comparación tridireccional (p=0,001), con un efecto considerable en MET (p=0,001, variación 0,95) y un efecto mediano en CAMBIO (p=0,036, variación 0,62) vs CONTROL. En MET también se demostraron reducciones significativas de insulina (p=0,002) y HOMA-IR (p=0,0002) en la semana 12, y de la HbA1c (p=0,028) en la semana 24. Ningún grupo mostró cambios significativos en lípidos ni en la proteína C reactiva.

Síntomas psiquiátricos

Los síntomas psiquiátricos, medidos con la escala BPRS-C, con método ciego, mejoraron en todos los grupos y no difirieron entre ellos (en la semana 24: CONTROL -4,3±1,7; MET -4,6±1,6; CAMBIO -4,8±2,2). Aproximadamente 1/5 parte de cada grupo mostró mucha o mayor mejoría con la escala CGI-I evaluada con método ciego. El deterioro (CGI-I≥5) se produjo en casi un 10% de los participantes en CONTROL y MET, en ninguno de aripiprazol-CAMBIO, en el 52,9% de perfenazina-CAMBIO y en el único participante de molindona-CAMBIO.

La calidad de vida relacionada con el peso mejoró en todos los grupos, mientras que las únicas diferencias entre los tratamientos se observaron en la subescala de vida social en la semana 12 (p=0,005), favoreciendo a MET sobre CAMBIO (p=0,001), y en la subescala de comodidad física en la semana 24 (p=0,026), favoreciendo a CAMBIO sobre CONTROL (p=0,008).

Eventos adversos

En la Tabla 3 se resumen los eventos adversos con las diferencias generales en los grupos de tratamiento de p<0,10. Los abandonos debidos a efectos adversos fueron infrecuentes (3/47 en CONTROL, 4/46 en MET y 1/30 en CAMBIO).

La metformina se asoció significativamente con mayor dolor abdominal, tanto moderado como grave (p=0,0074) y de todos los niveles de gravedad (p=0,0066); infección, de cualquier nivel de gravedad (p=0,015); disminución del apetito, de cualquier nivel de gravedad (p=0,0016); diarrea, de cualquier nivel de gravedad (p=0,0016); vómitos o náuseas, nivel moderado/grave (p=0,020); y encopresis, de cualquier nivel de gravedad (p=0,031).

La perfenazina mostró proporciones más altas numéricamente, pero no estadísticamente, de hipersomnia tanto moderada/grave como de cualquier nivel de gravedad, y de insomnio inicial de cualquier nivel de gravedad. Aripiprazol demostró tasas estadísticamente más altas de distonía leve (p=0,013).

MET se asoció, de forma significativa, con menos problemas de agresividad/hostilidad, tanto moderada/grave (p=0,038) como de cualquier nivel de gravedad (p=0,0043); y tuvo menos reportes de ira/irritabilidad de cualquier nivel de gravedad (p=0,0049) y de impulsividad (p=0,017).

DISCUSIÓN

Este es el primer ensayo aleatorizado en que se comparan directamente múltiples estrategias (HLE conductual, metformina adicional, o cambio a un antipsicótico con menor riesgo de aumento

Tabla 3 Eventos adversos con diferencias generales en los grupos de tratamiento (población de evento adverso)

	Control (N=45)	Metformina (N=47)	Cambio (N=30)	p (general)	p (MET vs otros)
Metformina > Otros (%)					
Disminución del apetito, todo tipo de gravedad	17.8	51.1	30.0	0.0028	0.0016
Diarrea, todo tipo de gravedad	22.2	51.1	23.3	0.0052	0.0016
Dolor o molestia abdominal, todo tipo de gravedad	20.0	42.5	16.7	0.015	0.0066
Dolor o molestia abdominal, moderada/grave	0	10.6	0	0.026	0.0074
Infección, todo tipo de gravedad	42.2	63.8	36.7	0.037	0.015
Vómitos o náuseas, moderado/grave	0	8.5	0	0.040	0.020
Tos, todo tipo de gravedad	17.8	34.0	13.3	0.068	0.027
Encopresis, todo tipo de gravedad	0	10.6	3.3	0.071	0.031
Metformina < Otros (%)					
Agresividad u hostilidad, todo tipo de gravedad	31.1	6.4	2.3	0.0085	0.0043
Agresividad u hostilidad, moderada/grave	22.2	6.4	20.0	0.078	0.038
Ira o irritabilidad, todo tipo de gravedad	31.1	10.6	36.7	0.014	0.0049
Trastorno de la impulsividad, todo tipo de gravedad	15.5	2.1	20.0	0.028	0.017
Control > Otros (%)					
Aumento de peso anómalo, todo tipo de gravedad	17.8	2.1	3.3	0.010	0.087
Parestesia, todo tipo de gravedad	6.7	0	0	0.062	NS
Inquietud, moderada/grave	6.7	0	0	0.062	NS
Cambio > Otros (%)					
Distonía, todo tipo de gravedad	0	2.1	13.3	0.019	NS
Aumento de energía, moderado/grave	0	0	6.7	0.059	NS
Cavilación obsesiva, moderada/grave	0	0	6.7	0.059	NS
Hipoacusia, todo tipo de gravedad	4.4	0	10.0	0.067	NS

de peso) para reducir el aumento de peso asociado a antipsicótico en niños y jóvenes. Los resultados relacionados con el peso tanto en MET como en CAMBIO fueron superiores a CONTROL, y las variaciones fluctuaron de 0,40 a 0,99, sin ser diferentes entre sí.

Dado que las pendientes de reducción de peso en los dos brazos activos parecen ser lineales, sin alcanzar ninguna meseta durante el periodo de estudio de seis meses, se necesitan estudios más prolongados para confirmar que los beneficios continuarán aumentando con el tiempo, y para determinar cuándo estos beneficios comienzan a mostrar meseta.

Los beneficios metabólicos y los cambios inflamatorios fueron mínimos y parecieron disminuir con el tiempo. La mayoría de los participantes se mantuvo psiquiátricamente estable, excepto en el brazo perfenazina-CAMBIO, que se cerró debido a frecuentes exacerbaciones psiquiátricas que motivaron el abandono del 35,2% de los participantes. En general, tanto MET como aripiprazol-CAMBIO fueron bien tolerados, aunque MET se asoció significativamente con más efectos adversos gastrointestinales. Pese a estos eventos adversos, MET no se asoció a un número significativamente mayor de abandonos por efectos adversos. Este resultado respalda la observación de que casi todos los efectos adversos digestivos fueron leves o moderados, ocurrieron en una etapa temprana durante la fase de ajuste, y fueron principalmente transitorios o se pudieron controlar mediante la ralentización del ajuste de dosis y/o manteniéndose una dosis más baja de metformina.

Por el contrario y de manera sorprendente, MET se asoció significativamente con menos informes de problemas de agresividad/hostilidad e impulsividad que CONTROL o CAMBIO. Sigue sin aclararse si esto podría atribuirse a haber menos problemas relacionados con la alimentación debido al apetito reducido y/o a las acciones de MET sobre la homeostasis de la glucosa a nivel cerebral o sobre la cognición, de modo similar a lo observado en modelos animales[43,44].

Los resultados de efectos cardiometabólicos y adversos, por lo general, son consistentes con los de tres estudios de metformina más pequeños y más breves en niños y adolescentes tratados con antipsicóticos, que demuestran el cese del aumento de peso, pero la reducción de peso es mínima con metformina y se reportan efectos metabólicos leves durante el periodo de estudio. Sin embargo, este estudio amplía lo observado en los anteriores estudios existentes sobre metformina en individuos tratados con antipsicótico al demostrar también beneficios equivalentes en cuanto al peso cuando se cambia a un antipsicótico de menor riesgo.

Los pequeños beneficios metabólicos de la metformina son consistentes con los estudios previos, y puede deberse al hecho de que los pacientes fueron seleccionados en función del aumento previo del peso corporal, y no por las alteraciones metabólicas. No obstante, los hallazgos de grupos individuales discreparon un poco de los estudios en adultos[16-19,34,45,46], por cuanto ni MET ni CAMBIO se asociaron a pérdida de peso, y la intervención en la conducta mediante HLE se asoció con aumento de peso persistente. Esta diferencia puede estar relacionada con mecanismos de desarrollo normales que favorecen el crecimiento continuo en niños y jóvenes, así como con la exposición prolongada de la mayoría de los participantes a antipsicótico.

Además, en relación con el crecimiento fisiológico que tuvo lugar durante el periodo de estudio de 6 meses, los participantes de los grupos MET y CAMBIO tuvieron puntuación z negativa

del IMC ajustada con respecto a edad y género, y cambios en el percentil del IMC; mientras que los participantes del grupo CONTROL tuvieron, no solo aumento del peso corporal, sino también incrementos en la puntuación z del IMC y de los valores del percentil del IMC. Este resultado indica que, en relación con el desarrollo normal, en los grupos MET y CAMBIO hubo reducción del peso corporal, mientras que en el grupo CONTROL se observó aumento de peso superior al esperado durante el crecimiento. Cabe destacar que las diferencias entre los grupos CONTROL y MET o CAMBIO aumentaron entre la semana 12 (incremento de 0,67 y 0,66) y la semana 24 (incremento de 0,99 y 0,91); sugiriendo que el uso continuado de MET o CAMBIO probablemente aumente el beneficio.

La tasa elevada de desestabilización psiquiátrica con perfenazina, basada en las evaluaciones ciegas en CGI y BPRS-C, fue inesperada, dado que este fármaco tuvo una eficacia equivalente a múltiples ASGs en adultos con esquizofrenia[33]. Sin embargo, nunca se ha evaluado su eficacia en trastornos psicóticos y del ánimo pediátricos. La desestabilización observada no parece ser el resultado de un cambio demasiado rápido (visto el lento ajuste cruzado en meseta y el hecho de que un 41,2% no suspendió su antipsicótico inicial), ni deberse a efectos adversos extrapiramidales (dado el uso de tratamiento anticolinérgico preventivo y a que solo dos participantes presentaron síntomas parkinsonianos leves). Sin embargo, los efectos adversos limitaron nuestra capacidad de aumentar la dosis de perfenazina en el grado deseado, lo que indica una reducción del cociente beneficio-riesgo de la perfenazina en los jóvenes.

Los resultados de este estudio deben interpretarse tomando en cuenta sus limitaciones. En primer lugar, aunque este fue el estudio de metformina más grande que se haya realizado hasta el momento en niños y jóvenes tratados con antipsicóticos, los tamaños de cada grupo seguían siendo moderados, sobre todo en el grupo CAMBIO, y los análisis secundarios no se corrigieron en múltiples pruebas. Los cambios metabólicos podrían ser más evidentes en una muestra más amplia.

En segundo lugar, hubo un número más pequeño de participantes en el grupo CAMBIO. Algunos de los motivos fueron que la aleatorización se detuvo cuando se retiró la molindona del mercado de Estados Unidos y hasta la aprobación del grupo CAMBIO-perfenazina; y también por la suspensión ulterior del cambio a perfenazina debido al aumento del agravamiento psiquiátrico. Puesto que la condición CAMBIO-perfenazina no fue bien tolerada y condujo a la suspensión por su ineficacia, es necesario estudiar otros productos con bajo potencial de aumento de peso. En este contexto, sigue sin aclararse si el cambio de un fármaco con menor riesgo, como aripiprazol, a otro fármaco "con riesgo más bajo", como ziprasidona y lurasidona, o (según los datos en adultos) cariprazina o brexpiprazol, tendría efectos similares a la condición CAMBIO en este estudio[5,47,48].

En tercer lugar, no comparamos los grupos MET o CAMBIO con una intervención formal para bajar de peso, sino más bien utilizamos HLE, basada en educación y vigilancia estrecha del peso. Se necesitan estudios futuros para investigar la eficacia de una intervención formal de reducción de peso en niños y jóvenes con sobrepeso/obesidad, tratados con antipsicóticos. Aunque estudios previos indicaron que las intervenciones formales para bajar de peso eran eficaces en adultos con aumento de peso inducido por antipsicóticos[18], el estudio más extenso de una intervención conductual para bajar de peso en adultos tratados con antipsicótico no demostró superioridad respecto al tratamiento habitual.[22]

En cuarto lugar, este fue un estudio abierto sin control con placebo, lo que probablemente influyó en que algunos participantes abandonaran inmediatamente después de la aleatorización. Sin embargo, el tratamiento abierto aumentó la validez ecológica de nuestros hallazgos, ya que la mayor parte de las variables fueron mediciones objetivas, y BPRS-C y CGI fueron evaluados a doble ciego, minimizando el riesgo de sesgo.

En quinto lugar, nos decidimos por un ajuste de metformina relativamente lento a lo largo de cuatro semanas, con el fin de minimizar los efectos adversos dependientes de la dosis y el ajuste, que pudiesen incrementar índices indeseables de abandono. Aunque es posible que un ajuste más rápido de la metformina pudiese haber generado más efectos considerables, el declive bastante lineal del cambio en la puntuación z del IMC no parece indicar una aceleración importante de la eficacia a medida que se alcanzan dosis más altas.

En sexto lugar, los pacientes podrían estarse tratando con un total de tres fármacos psicoactivos (cuatro, si se utilizaron dos medicamentos para TDAH). Si bien los efectos de la medicación concomitante pudieran haber confundido potencialmente los resultados, esta metodología de estudio garantizó mayor posibilidad de generalización, ya que los pacientes que recibieron antipsicóticos a menudo estaban recibiendo múltiples fármacos psicotropos. Además, los grupos aleatorizados mostraron diferencias en solo 3-5% en relación con el uso de psicoestimulantes y antidepresivos, y 8-14% en relación con el empleo de estabilizadores del ánimo.

Por último, aunque la tasa de tratamiento concomitante con psicoestimulantes fue relativamente elevada en los tres grupos de intervención (40-45%), es poco probable que afectara los resultados. Estudios previos han demostrado que el aumento de peso relacionado con antipsicótico no es moderado ni disminuye con el uso concomitante de psicoestimulantes[49,50]. Además, todos los pacientes en este estudio tenían un aumento de peso significativo pese al hecho de que recibieron tratamiento concomitante psicoestimulante que se mantuvo estable a lo largo del estudio.

En resumen, nuestros resultados muestran evidencia de que tanto MET como el cambio a aripiprazol reducen el aumento de peso relacionado con ASG en niños y jóvenes. Se requieren más estudios para determinar si, como se ha sugerido en adultos[21], los beneficios de MET podrían ser más intensos en niños y jóvenes con menor aumento de peso o durante el inicio del tratamiento antipsicótico[51]. Sin embargo, el efecto mínimo observado en las variables metabólicas exige un seguimiento metabólico sistemático y considerar cuidadosamente otras estrategias de tratamiento con menor riesgo de aumento de peso antes de iniciar el uso de antipsicóticos[52].

Asimismo, aunque el cambio a aripiprazol se asoció a reducciones significativas de las mediciones de peso vs el grupo de control, la elevada prevalencia de su uso actual (46,4%) y previo (26,0%) en esta muestra, indica que un subgrupo limitado de niños puede beneficiarse de esta estrategia. En pacientes pediátricos y jóvenes está justificado evaluar posibles fármacos alternativos, el uso preventivo de metformina, y otros productos que puedan reducir el aumento de peso relacionado con antipsicótico y el potencial beneficio de MET frente a la agresividad.

AGRADECIMIENTOS

El estudio IMPACT fue financiado por becas NIMH (R01 MH080270, R01 MH080274, RR118535 y R01 MH080325).

Además, algunos procedimientos fueron patrocinados por el Johns Hopkins Institute for Clinical and Translational Research (NIH UL1TR001079), el programa National Institute of Health Clinical and Translational Science Award (CTSA) de la Universidad de Carolina del Norte, en Chapel Hill (RR0046 y UL1TR001111), y el General Clinical Research Center y el Mid-Atlantic Nutrition Obesity Research Center (2P30DK072488-11) de la Facultad de Medicina de la Universidad de Maryland. El NIMH no tuvo ninguna injerencia en el diseño ni en la ejecución del estudio; ni en la recogida, manejo, análisis o interpretación de los datos; tampoco en la preparación, revisión o aprobación del manuscrito; ni en la decisión de remitir el manuscrito para publicación. Los autores querrían agradecer a los pacientes participantes y a sus familias su contribución a la realización del estudio. También agradecen a los miembros del equipo de investigación que ayudaron a llevar a cabo el estudio y a los clínicos de la comunidad que remitieron los potenciales participantes. Por último, les gustaría agradecer a M. Freemark, J. Newcomer y S. Snitker sus consejos en el diseño del estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Olfson M, Blanco C, Wang S et al. National trends in the mental health care of children, adolescents, and adults by office-based physicians. JAMA Psychiatry 2014;71:81-90.
2. Vancampfort D, Correll CU, Galling B et al. Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis. World Psychiatry 2016;15:166-74.
3. Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ et al. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. World Psychiatry 2015;14:339-47.
4. De Hert M, Detraux J, van Winkel R et al. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. Nat Rev Endocrinol 2011;8:114-26.
5. Correll CU, Manu P, Olshanskiy V et al. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. JAMA 2009;302:1765-73.
6. Galling B, Roldan A, Nielsen RE et al. Type 2 diabetes mellitus in youth exposed to antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. JAMA Psychiatry 2016;73:247-59.
7. Arango C, Giraldez M, Merchan-Naranjo J et al. Second-generation antipsychotic use in children and adolescents: a six-month prospective cohort study in drug-naive patients. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2014;53:1179-90.
8. Correll CU, Solmi M, Veronese N et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. World Psychiatry 2017;16:163-80.
9. Morrato EH, Campagna EJ, Brewer SE et al. Metabolic testing for adults in a state Medicaid program receiving antipsychotics: remaining barriers to achieving population health prevention goals. JAMA Psychiatry 2016; 73:721-30.
10. Mitchell AJ, Delaffon V, Vancampfort D et al. Guideline concordant monitoring of metabolic risk in people treated with antipsychotic medication: systematic review and meta-analysis of screening practices. Psychol Med 2012;42:125-47.
11. Morrato EH, Nicol GE, Maahs D et al. Metabolic screening in children receiving antipsychotic drug treatment. Arch Pediatr Adolesc Med 2010; 164:344-51.
12. Rodday AM, Parsons SK, Mankiw C et al. Child and adolescent psychiatrists' reported monitoring behaviors for second-generation antipsychotics. J Child Adolesc Psychopharmacol 2015;25:351-61.
13. Raebel MA, Penfold R, McMahon AW et al. Adherence to guidelines for glucose assessment in starting second-generation antipsychotics. Pediatrics 2014;134:e1308-14.
14. Vancampfort D, Firth J, Correll CU et al. The impact of pharmacological and non-pharmacological interventions to improve physical health outcomes in people with schizophrenia: a meta-review of meta-analyses of randomized controlled trials. World Psychiatry 2019;18:53-66.
15. Firth J, Siddiqi N, Koyanagi A et al. The Lancet Psychiatry Commission: ablueprint for protecting physical health in people with mental illness. Lancet Psychiatry 2019;6:675-712.
16. Must A, Jacques PF, Dallal GE et al. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents – a follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. N Engl J Med 1992;327:1350-5.
17. Baker JL, Olsen LW, Sorensen TI. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adult. N Engl J Med 2007;357:2329-37.
18. Speyer H, Jakobsen AS, Westergaard C et al. Lifestyle interventions for weight management in people with serious mental illness: a systematic review with meta-analysis, trial sequential analysis, and meta-regression analysis exploring the mediators and moderators of treatment effects. Psychother Psychosom (in press).
19. Mukundan A, Faulkner G, Cohn T et al. Antipsychotic switching for people with schizophrenia who have neuroleptic-induced weight or metabolic problems. Cochrane Database Syst Rev 2010;12:CD006629.
20. Correll CU, Maayan L, Kane J et al. Efficacy for psychopathology and body weight and safety of topiramate-antipsychotic cotreatment in patients with schizophrenia spectrum disorders: results from a meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Psychiatry 2016;77:e746-56.
21. Zheng W, Li XB, Tang YL et al. Metformin for weight gain and metabolic abnormalities associated with antipsychotic treatment: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. J Clin Psychopharmacol 2015;35:499-509.
22. Speyer H, Norgaard HCB, Birk M et al. The CHANGE trial: no superiority of lifestyle coaching plus care coordination plus treatment as usual compared to treatment as usual alone in reducing risk of cardiovascular disease in adults with schizophrenia spectrum disorders and abdominal obesity. World Psychiatry 2016;15:155-65.
23. Detke HC, DelBello MP, Landry J et al. A 52-week study of olanzapine with a randomized behavioral weight counseling intervention in adolescents with schizophrenia or bipolar I disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol 2016;26:922-34.
24. Malin SK, Kashyap SR. Effects of metformin on weight loss: potential mechanisms. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2014;21:323-9.
25. Klein DJ, Cottingham EM, Sorter M et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of metformin treatment of weight gain associated with initiation of atypical antipsychotic therapy in children and adolescents. Am J Psychiatry 2006;163:2072-9.
26. Arman S, Sadramely MR, Nadi M et al. A randomized, double-blind, placebo- controlled trial of metformin treatment for weight gain associated with initiation of risperidone in children and adolescents. Saudi Med J 2008;29:1130-4.
27. Anagnostou E, Aman MG, Handen BL et al. Metformin for treatment of overweight induced by atypical antipsychotic medication in young people with autism spectrum disorder: a randomized clinical trial. JAMA Psychiatry 2016;73:928-37.
28. Reeves GM, Keeton C, Correll CU et al. Improving metabolic parameters of antipsychotic child treatment (IMPACT) study: rationale, design, and methods. Child Adolesc Psychiatry Ment Health 2013;7:31.
29. Leibenluft E, Charney DS, Towbin KE et al. Defining clinical phenotypes of juvenile mania. Am J Psychiatry 2003;160:430-7.
30. Kaufman J, Birmaher B, Brent D et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children – Present and Lifetime Version (KSADS-PL): initial reliability and validity data. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1997;36:980-8.
31. Busner J, Targum SD. The Clinical Global Impressions Scale: applying a research tool in clinical practice. Psychiatry 2007;4:28-37.
32. Chapman LE, Darling AL, Brown JE. Association between metformin and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab 2016;42:316-27.
33. Sikich L, Frazier JA, McClellan J et al. Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizoaffective disorder: findings from the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum Disorders (TEOSS) study. Am J Psychiatry 2008;165:1420-31.
34. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med 2005;353:1209-23.
35. Hughes CW, Rintelmann J, Emslie GJ et al. A revised anchored version of the BPRS-C for childhood psychiatric disorders. J Child Adolesc Psychopharmacol 2001;11:77-93.
36. Greenhill LL, Vitiello B, Fisher P et al. Comparison of increasingly detailed elicitation methods for the assessment of adverse events in pediatric psychopharmacology. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2004;43:1488-96.
37. Simpson GM, Angus JW. A rating scale for extrapyramidal side effects. Acta Psychiatr Scand 1970;45(Suppl. 212):11-9.

38. Barnes TR. A rating scale for drug-induced akathisia. Br J Psychiatry 1989;154:672-6.
39. Lane RD, Glazer WM, Hansen TE et al. Assessment of tardive dyskinesia using the Abnormal Involuntary Movement Scale. J Nerv Ment Dis 1985; 173:353-7.
40. Barlow SE. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. Pediatrics 2007;120(Suppl. 4):S164-92.
41. Kolotkin RL, Crosby RD, Corey-Lisle PK et al. Performance of a weight-related measure of quality of life in a psychiatric sample. Qual Life Res 2006; 15:587-96.
42. Arnau J, Bendayan R, Blanca MJ et al. Should we rely on the Kenward-Roger approximation when using linear mixed models if the groups have different distributions? Br J Math Statist Psychol 2014;67:408-29.
43. Derakhshan F, Toth C. Insulin and the brain. Curr Diabetes Rev 2013;9:102-16.
44. Mostafa DK, Ismail CA, Ghareeb DA. Differential metformin dose-dependent effects on cognition in rats: role of Akt. Psychopharmacology 2016; 233:2513-24.
45. Stroup TS, McEvoy JP, Ring KD et al. A randomized trial examining the effectiveness of switching from olanzapine, quetiapine, or risperidone to aripiprazole to reduce metabolic risk: comparison of antipsychotics for metabolic problems (CAMP). Am J Psychiatry 2011;168:947-56.
46. Correll CU. Antipsychotic use in children and adolescents: minimizing adverse effects to maximize outcomes. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2008;47:9-20.
47. Kane JM, Skuban A, Hobart M et al. Overview of short- and long-term tolerability and safety of brexpiprazole in patients with schizophrenia. Schizophr Res 2016;174:93-8.
48. Citrome L. Cariprazine for the treatment of schizophrenia: a review of this dopamine D3-preferring D3/D2 receptor partial agonist. Clin Schizophr Relat Psychoses 2016;10:109-19.
49. Aman MG, Binder C, Turgay A. Risperidone effects in the presence/absence of psychostimulant medicine in children with ADHD, other disruptive behavior disorders, and subaverage IQ. J Child Adolesc Psychopharmacol 2004;14:243-54.
50. Penzner JB, Dudas M, Saito E et al. Lack of effect of stimulant combination with second-generation antipsychotics on weight gain, metabolic changes, prolactin levels, and sedation in youth with clinically relevant aggression or oppositionality. J Child Adolesc Psychopharmacol 2009;19:563-73.
51. Correll CU, Sikich L, Reeves G et al. Metformin for antipsychotic-related weight gain and metabolic abnormalities: when, for whom, and for how long? Am J Psychiatry 2013;170:947-52.
52. Correll CU, Blader JC. Antipsychotic use in youth without psychosis: a double-edged sword. JAMA Psychiatry 2015;72:859-60.

DOI:10.1002/wps.20714

ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

La interacción entre psicopatología, recursos personales, factores relacionados con contexto y funcionamiento en la vida real en la esquizofrenia: estabilidad de sus relaciones al cabo de 4 años y diferencias en la estructura de la red entre pacientes recuperados y no recuperados

Silvana Galderisi[1], Paola Rucci[2], Armida Mucci[1], Alessandro Rossi[3], Paola Rocca[4], Alessandro Bertolino[5], Eugenio Aguglia[6], Mario Amore[7], Antonello Bellomo[8], Paola Bozzatello[4], Paola Bucci[1], Bernardo Carpiniello[9], Enrico Collantoni[10], Alessandro Cuomo[11], Liliana Dell'Osso[12], Fabio Di Fabio[13], Massimo di Giannantonio[14], Dino Gibertoni[2], Giulia Maria Giordano[1], Carlo Marchesi[15], Palmiero Monteleone[16], Lucio Oldani[17], Maurizio Pompili[18], Rita Roncone[19], Rodolfo Rossi[3], Alberto Siracusano[20], Antonio Vita[21,22], Patrizia Zeppegno[23], Mario Maj[1]; Italian Network for Research on Psychoses*

[1]Department of Psychiatry, University of Campania "Luigi Vanvitelli", Naples, Italy; [2]Department of Biomedical and Neuromotor Sciences, University of Bologna, Bologna, Italy; [3]Section of Psychiatry, Department of Biotechnological and Applied Clinical Sciences, University of L'Aquila, L'Aquila, Italy; [4]Section of Psychiatry, Department of Neuroscience, University of Turin, Turin, Italy; [5]Department of Neurological and Psychiatric Sciences, University of Bari, Bari, Italy; [6]Department of Clinical and Molecular Biomedicine, Psychiatry Unit, University of Catania, Catania, Italy; [7]Section of Psychiatry, Department of Neurosciences, Rehabilitation, Ophthalmology, Genetics and Maternal and Child Health, University of Genoa, Genoa, Italy; [8]Psychiatry Unit, Department of Medical Sciences, University of Foggia, Foggia, Italy; [9]Section of Psychiatry, Department of Public Health, Clinical and Molecular Medicine, University of Cagliari, Cagliari, Italy; [10]Psychiatric Clinic, Department of Neurosciences, University of Padua, Padua, Italy; [11]Department of Molecular Medicine and Clinical Department of Mental Health, University of Siena, Siena, Italy; [12]Section of Psychiatry, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Pisa, Italy; [13]Department of Neurology and Psychiatry, Sapienza University of Rome, Rome, Italy; [14]Department of Neuroscience and Imaging, G. D'Annunzio University, Chieti, Italy; [15]Psychiatry Unit, Department of Neuroscience, University of Parma, Parma, Italy; [16]Section of Neuroscience, Department of Medicine, Surgery and Dentistry "Scuola Medica Salernitana", University of Salerno, Salerno, Italy; [17]Department of Psychiatry, University of Milan, Milan, Italy; [18]Department of Neurosciences, Mental Health and Sensory Organs, S. Andrea Hospital, Sapienza University of Rome, Rome, Italy; [19]Unit of Psychiatry, Department of Life, Health and Environmental Sciences, University of L'Aquila, L'Aquila, Italy; [20]Psychiatry and Clinical Psychology Unit, Department of Systems Medicine, Tor Vergata University of Rome, Rome, Italy; [21]Psychiatric Unit, School of Medicine, University of Brescia, Brescia, Italy; [22]Department of Mental Health, Spedali Civili Hospital, Brescia, Italy; [23]Psychiatric Unit, Department of Translational Medicine, University of Eastern Piedmont, Novara, Italy

**Los miembros de la Red Italiana para la Investigación de las Psicosis se enumeran en el Apéndice.

Mejorar el funcionamiento en la vida real es el principal objetivo de los programas más avanzados de tratamiento integrado en personas con esquizofrenia. La Red Italiana para la Investigación de las Psicosis exploró con anterioridad, mediante análisis de redes, la interacción entre variables relacionadas con enfermedad, recursos personales, factores relativos al contexto y funcionamiento en la vida real en una amplia muestra de pacientes con esquizofrenia. La misma red de investigación ahora ha concluido un seguimiento de 4 años de la muestra original. En el presente estudio, utilizamos el análisis de redes para evaluar si el patrón de las relaciones entre todas las variables investigadas al inicio era similar durante el seguimiento. Además, comparamos la estructura de red de pacientes clasificados como recuperados durante el seguimiento versus los que no se recuperaron. En el estudio de seguimiento se pudieron evaluar los 618 individuos reclutados al inicio. La estructura de la red no cambió significativamente desde el inicio y durante el seguimiento, y la fuerza global de las conexiones entre las variables aumentó ligeramente, pero no significativamente. La capacidad funcional y las habilidades para el desempeño en la vida cotidiana tuvieron considerable interconexión y cercanía en la red durante el seguimiento, de la misma forma que las tuvieron al inicio; mientras que las variables psicopatológicas permanecieron más periféricas. La estructura y la conectividad de la red de pacientes no recuperados fueron similares a las observadas en toda la muestra, pero muy diferentes a las observadas en aquellos individuos recuperados, en los que observamos solo escasas conexiones. Estos datos son muy sugestivos de que los síntomas y disfunciones estrechamente vinculados tienden a mantener la activación entre sí, contribuyendo a un peor resultado en la esquizofrenia. Los planes de tratamiento precoces e integrados, dirigidos a variables con mucha centralidad, podrían prevenir la aparición de redes de síntomas y disfunciones que se auto-refuerzan en personas con esquizofrenia.

Palabras clave: *Esquizofrenia, análisis de redes, funcionamiento en la vida real, psicopatología, recursos personales, estigma interiorizado, recuperación, capacidad funcional, habilidades de la vida cotidiana*

(Galderisi S, Rucci P, Mucci A, Rossi A, Rocca P, Bertolino A, et al. The interplay among psychopathology, personal resources, context-related factors and real-life functioning in schizophrenia: stability in relationships after 4 years and differences in network structure between recovered and non-recovered patients. World Psychiatry 2020;19:81-91)

Mejorar el funcionamiento en la vida real es el principal objetivo de los programas más avanzados de tratamiento integrado en personas con esquizofrenia[1-4]. La investigación ha esclarecido que el funcionamiento de estas personas en la realidad no depende exclusivamente de la psicopatología, sino que está influido por una gama de variables, algunas de las cuales están relacionadas con la enfermedad, mientras que otras se relacionan con los recursos personales del individuo, o con el contexto[5-8].

Con el fin de avanzar el conocimiento sobre la repercusión relativa que las variables antes mencionadas tienen sobre el funcionamiento de personas con esquizofrenia en la vida real, la Red Italiana para la Investigación de las Psicosis llevó a cabo un estudio multicéntrico a gran escala que incluyó a 921 pacientes de la comunidad, clínicamente estables, con dicho diagnóstico[9,10]. Ese estudio (referido a partir de ahora como el estudio de referencia) evaluó un gran número de variables en comparación con todas las investigaciones relevantes previas, algunas de ellas nunca antes analizadas.

Se investigó la interacción de 27 variables relacionadas con la enfermedad, los recursos personales, el contexto social y el funcionamiento en la vida real utilizando análisis de redes. Este enfoque analítico permite interpretar las correlaciones entre un gran número

de variables al proporcionar un claro panorama de los vínculos relevantes. Además, esclarece aspectos útiles de las variables más centrales en la red, lo cual puede orientar a los profesionales clínicos sobre las posibles dianas terapéuticas.

En nuestro estudio de referencia, la capacidad funcional y las habilidades para la vida cotidiana fueron los nodos de la red más centrales e interconectados, mientras que las variables psicopatológicas fueron los más periféricos[10]. La cognición social, la neurocognición, la resiliencia y los tres dominios de funcionamiento en la vida real que revestían interés para las personas con esquizofrenia de la comunidad (habilidades para el trabajo, relaciones interpersonales y habilidades para la vida cotidiana) formaron núcleos altamente interconectados y espacialmente contiguos.

La Red Italiana para la Investigación de las Psicosis ha concluido ahora un seguimiento de 4 años de la muestra original. En el presente estudio, evaluamos si el patrón de las relaciones entre variables relacionadas con la enfermedad, recursos personales, factores relativos al contexto y funcionamiento en la vida real, era similar durante el seguimiento frente al inicio en pacientes evaluados en las dos rondas.

Además, nuestro objetivo fue comparar la estructura en red de pacientes que lograron recuperarse durante el seguimiento versus los que no se recuperaron. Con base en los pocos trabajos previos sobre cambios en las estructuras de red en individuos que han remitido versus los que no han remitido, con diversos diagnósticos, que abarcaban variables psicopatológicas pero no funcionales[11-13], esperábamos una estructura de red menos interconectada en pacientes recuperados que en los no recuperados.

MÉTODOS

Participantes

A los 921 pacientes reclutados para el estudio de referencia por las 26 clínicas psiquiátricas universitarias y/o departamentos de salud mental italianos que participaron en el estudio de referencia[9], se les pidió que se integraran al estudio de seguimiento. Se estableció contacto con los participantes a través del teléfono, correo electrónico o durante una visita de seguimiento rutinaria o sesión de rehabilitación.

El criterio de inclusión fue un diagnóstico de esquizofrenia según el DSM-IV, confirmado mediante la Entrevista Clínica Estructurada para el DSM-IV - Versión para el paciente (SCID-I-P)[14]. Los criterios de exclusión fueron: antecedente de traumatismo craneoencefálico con pérdida del conocimiento en el periodo de 4 años entre el estudio de referencia y el seguimiento; deterioro cognitivo progresivo posiblemente debido a demencia u otra enfermedad neurológica diagnosticada en los últimos 4 años; antecedente de alcoholismo y/o abuso de sustancias en los últimos 6 meses; embarazo o lactancia materna en curso; incapacidad para proporcionar el consentimiento informado; modificaciones al tratamiento y/u hospitalización por exacerbación de síntomas en los últimos 3 meses.

Cuando no fue posible rastrear a los participantes del estudio de referencia o cuando habían fallecido, se pidió a los investigadores que rellenaran un formulario ad hoc en que se notificaba la información clínica disponible en el último contacto y, en los casos relevantes, la causa de la defunción.

A todos los pacientes se les pidió que firmaran un consentimiento informado por escrito para participar, tras haber recibido una explicación exhaustiva sobre los procedimientos y objetivos del estudio. Se obtuvo la aprobación del protocolo del estudio por los Comités de Ética Local de los centros participantes. El reclutamiento tuvo lugar entre marzo de 2016 y diciembre de 2017.

Procedimientos

Los pacientes reclutados completaron las evaluaciones en tres días, con el siguiente programa: en el día 1, por la mañana, recogida de la información sociodemográfica, evaluación psicopatológica y examen neurológico; en el día 2, por la mañana, evaluación de funciones neurocognitivas, cognición social y capacidad funcional; en el día 3, (por la mañana o por la tarde) o en la tarde del día 1 o 2, en función de la preferencia del paciente, evaluación de recursos personales y estigma percibido. Para la evaluación del funcionamiento en la vida real, se invitó al cuidador clave del paciente a que asistiera a una de las sesiones programadas.

Herramientas de evaluación

Factores relacionados con la enfermedad

Con el apoyo de todas las fuentes de información disponibles (pacientes, familiares, registros médicos y profesionales de la salud mental), se rellenó un formulario clínico con datos sobre el curso de la enfermedad y los tratamientos en los 4 años previos.

Se utilizó la Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS)[15] para determinar la gravedad de los síntomas. En línea con el estudio de referencia[10], se calcularon las puntuaciones para la dimensión "síntomas positivos" basándose en la solución de 5 factores de consenso propuesta por Wallwork et al[16]. "Desorganización" fue el apartado P2 de la PANSS, para evitar solapamiento con el trastorno cognitivo. Se evaluaron los síntomas negativos utilizando la Escala Breve de Síntomas Negativos (BNSS)[17], que incluye cinco dominios de síntomas negativos: anhedonia, asociabilidad, abolición, embotamiento afectivo y alogia; para los fines del presente ensayo, como ya se ha hizo en nuestro análisis previo en red[10], utilizamos dos factores: "déficit expresivo" (suma de las subescalas de embotamiento afectivo y alogia) y "abolición" (suma de las subescalas anhedonia, asociabilidad y abolición).

Los síntomas depresivos se evaluaron utilizando la Escala de Calgary para la Depresión en Esquizofrenia (CDSS)[18]. Los síntomas extrapiramidales se evaluaron por medio de la Escala de Evaluación de St. Hans (SHRS)[19], una escala de evaluación multidimensional que consta de cuatro subescalas: hipercinesia, parkinsonismo, acatisia y distonía.

Se evaluaron las funciones neurocognitivas utilizando la MCCB, Batería Cognitiva Consensuada de Investigación sobre Medición y Tratamiento para Mejorar la Cognición en la Esquizofrenia (MATRICS)[20,21]. Esta batería incluye pruebas para evaluar siete dominios cognitivos: velocidad de procesamiento, atención/vigilancia, memoria de trabajo, aprendizaje verbal, aprendizaje visual, cognición social, y razonamiento y solución de problemas.

La evaluación de la cognición social, parcialmente incluida en la sección de gestión de emociones del Test de Inteligencia Emocional de Mayer-Salovey-Caruso de MCCB (MSCEIT), se integró mediante el Test de Identificación de Emociones Faciales (FEIT)[22] y el Test de Percepción de Inferencia Social (TASIT)[23], que

incluye tres secciones (TASIT 1-3) que exploran reconocimiento de emoción (TASIT 1) y teoría de la mente (TASIT 2 y 3).

Recursos personales

La resiliencia se evaluó mediante la Escala de Resiliencia para Adultos (RSA)[24], una escala autoadministrada que incluye 33 items que analizan factores protectores intra- e interpersonales que se cree que facilitan la adaptación al hacer frente a la adversidad psicosocial. Como describieron Galderisi et al[9], para evitar el solapamiento con otras mediciones, en el análisis solo se incluyeron los factores "percepción de sí mismo", "percepción del futuro", "competencia social", y "cohesión familiar".

Se utilizó la Escala de Compromiso con el Servicio (SES)[25], un instrumento que incluye 14 items, evaluados en una escala de Likert de 4 puntos (las puntuaciones más altas reflejan mayores niveles de dificultad para comprometerse con los servicios), para evaluar disponibilidad, cooperación, búsqueda de ayuda y actitud hacia el tratamiento por parte del paciente. En el presente ensayo, utilizamos la puntuación total.

Factores relacionados con el contexto

La disponibilidad de una pensión de discapacidad, acceso a apoyo práctico y económico de la familia, y registro en la lista de desempleo se consideraron como variable de conteo, en un rango de 0 a 4.

Se utilizó la ISMI (Estigma Interiorizado de Enfermedad Mental)[26] para evaluar la experiencia del estigma y el auto-rechazo interiorizado.

Capacidad funcional y funcionamiento en la vida real

Para evaluar la capacidad funcional se utilizó la versión breve de Habilidades basadas en el Desempeño (UPSA-B) de la Universidad de California en San Diego (UCSD)[27], un instrumento basado en el desempeño que evalúa "habilidades económicas" (por ejemplo, contar dinero y pagar facturas) y "habilidades para la comunicación" (por ejemplo, marcar un número telefónico de urgencias o reprogramar una cita por teléfono).

El funcionamiento en la vida real se evaluó mediante la Escala Específica del Nivel de Funcionamiento (SLOF)[28], un instrumento híbrido que explora muchos aspectos del funcionamiento y se basa en el criterio del cuidador clave acerca de la conducta y el funcionamiento del paciente. En los análisis estadísticos se incluyeron "relaciones interpersonales", "habilidades para la vida cotidiana" y "habilidades para el trabajo" como dominios de SLOF. La SLOF se aplicó al cuidador clave, es decir, la persona que con más frecuencia y cercanía estaba en contacto con el paciente.

Capacitación de los investigadores

Se llevó a cabo una capacitación centralizada de los investigadores dos meses antes de iniciar el reclutamiento del seguimiento, para asegurar la comparabilidad de los procedimientos de recogida de datos.

Para cada categoría de variables (factores relacionados con la enfermedad, recursos personales y factores relacionados con el contexto), se capacitó por lo menos a un investigador por centro. A fin de evitar los efectos de halo, no se podía capacitar al mismo investigador en más de una categoría.

La confiabilidad interevaluador se valoró formalmente mediante la kappa de Cohen para variables categóricas, y el coeficiente de correlación intraclase (ICC) para variables continuas. Para los apartados que mostraban un pequeño grado de variación entre pacientes (cuyo ICC no sería significativo, puesto que se basaba en un cociente de variación interpaciente e intrapaciente), se calculó el porcentaje de acuerdo perfecto como una expresión alternativa de la confiabilidad interevaluador.

Se encontró un excelente acuerdo interevaluador para SCID-I-P (kappa de Cohen=0,91). El acuerdo entre evaluadores fue de bueno a excelente para SLOF (ICC=0,58-1,00; porcentaje de acuerdo=70-100%), BNSS (ICC=0,74-0,97), PANSS (ICC=0,60-0,98; porcentaje de acuerdo=64-100%), CDSS (ICC=0,76-0,98), y MCCB (ICC=0,98).

Análisis estadístico

Los pacientes que participaron en el seguimiento a cuatro años se compararon con los que no participaron en lo que respecta a género, edad, formación educativa y en las 27 variables iniciales relacionadas con enfermedad, recursos personales, contexto y funcionamiento en la vida real, para determinar si eran representativos de la muestra original[9]. Se llevaron a cabo comparaciones entre grupos mediante la prueba de la χ^2, la prueba de t o la prueba de Mann-Whitney, dependiendo del tipo de medición y de la distribución de variables. Se aplicó la corrección de Bonferroni-Holm en las comparaciones de las puntuaciones de las escalas con el fin de controlar la inflación de error de tipo I.

Para garantizar la comparabilidad en pares de los datos iniciales y del seguimiento de los pacientes evaluados en cada periodo, se imputaron los datos faltantes utilizando un algoritmo de expectación-maximización, presuponiendo que el patrón de datos faltantes era aleatorio. Esta suposición permite ajustar las estimaciones utilizando la información disponible. En general, se imputaron 201 valores (1,1%) al inicio y 756 valores (4,1%) durante el seguimiento. Se realizaron comparaciones intrasujeto al inicio y durante el seguimiento utilizando la prueba de t para muestras emparejadas, la prueba de Wilcoxon o la prueba de McNemar.

Se clasificó a los pacientes como recuperados o no recuperados durante el seguimiento a 4 años en base a dos criterios: uno basado en la presencia o ausencia de remisión sintomática de acuerdo con Andreasen et al (criterio de gravedad)[29], y el otro basado en la presencia o ausencia de recuperación funcional, definida como una puntuación ponderada de un mínimo de 76,2 en las escalas de "relaciones interpersonales", "habilidades para el trabajo" y "habilidades de la vida cotidiana" de SLOF. Este último valor divisorio se identificó mediante un análisis preliminar de la eficacia diagnóstica (ROC) en la muestra de Galderisi et al[9] utilizando como gold standard[30] una puntuación ≥71 en el Desempeño Personal y Social (PSP). El valor divisorio identificó pacientes con vs sin recuperación funcional con una sensibilidad del 86,9%, una especificidad del 68,5% y un área bajo la curva de 0,84.

Luego comparamos el patrón de relaciones entre las variables del estudio al inicio y durante el seguimiento en la población total del estudio, y entre pacientes recuperados y no recuperados durante el seguimiento, utilizando análisis de redes.

Tabla 1 Variables sociodemográficas y clínicas en el seguimiento (N=618)

Género (% hombres)	69,1
Edad (año, media±DE)	45,1 ± 10,5
Casados (%)	7,4
Trabajan (%)	34,4
Formación educativa (años, media±DE)	11,7±3,4
Relaciones afectivas estables (%)	18,9
Tratamiento farmacológico actual	
Antipsicóticos de primera generación (%)	13,1
Antipsicóticos de segunda generación (%)	69,3
Antipsicóticos de primera y segunda generación (%)	15,0
Antidepresivos (%)	17,6
Estabilizadores del estado de ánimo (%)	26,0
Ansiolíticos (%)	32,7
Anticolinérgicos (%)	9,4
Polimedicación (%)	54,4
Cualquier intervención psicosocial (%)	34,3
Psicoeducación (%)	3,4
Entrenamiento cognitivo (%)	7,9
Entrenamiento en habilidades sociales (%)	3,6
Entrenamiento vocacional (%)	4,2
Actividades recreativas (%)	17,6
Terapia artística (%)	5,8
Autocontrol (%)	0,5
Otra (%)	3,1
Psicoterapia (%)	14,9
Cuidados en el hogar (%)	8,3
Actualmente en una institución (%)	10,1
Recaídas durante los últimos 4 años (%)	43,5
Abuso de sustancias (%)	5,0
Abuso de alcohol (%)	4,9
Tabaquismo (%)	42,1
Hábitos alimentarios no saludables (%)	25,9

Una red es una representación gráfica que incluye nodos (variables) y líneas conectoras (correlaciones entre variables). La estructura de red de las 27 variables del estudio al inicio y durante el seguimiento se estimó utilizando el paquete estadístico JASP, versión 0.10.2 (https://jasp-stats.org/). Se llevó a cabo una transformación no paranormal antes del análisis para relajar la presunción de normalidad, debido a que las variables no tenían una distribución normal[31]. Se utilizó la técnica LASSO (least absolute shrinkage and selection operator)[32] para reducir el número de falsos-positivos en las líneas conectoras y mejorar la interpretabilidad de la red. Este procedimiento aplica una penalización a las líneas conectoras pequeñas al establecerlas en cero. El parámetro de retracción que optimizó el número de líneas conectoras se seleccionó mediante la minimización del parámetro del criterio de información Bayesiano extendido (EBIC)[33].

La ubicación de los nodos se basó en el algoritmo de Fruchterman-Reingold[34], que ubica los nodos con conexiones más fuertes o numerosas cercanos entre sí, y los nodos con conexiones más débiles en la periferia de la red. Restringimos la disposición de las redes para que fueran iguales en el inicio y durante el seguimiento a fin de facilitar la comparación visual de las líneas conectoras en ambos momentos. Se calcularon tres índices de centralidad de la red para todas las variables al inicio y en el seguimiento. La fuerza o grado de centralidad es la suma de los valores absolutos de las líneas conectoras de un determinado nodo con otros nodos. Las otras dos medidas de centralidad son interconexión, es decir, el número de veces que un nodo yace en la longitud de trayectoria más corta entre otros dos nodos cualesquiera; y la cercanía, que indica cuán fácil es llegar a los demás nodos desde el nodo de interés. Las medidas de centralidad fueron estandarizadas para facilitar las comparaciones.

Tabla 2 Variables de la red al inicio y al seguimiento (N=618)

	Inicio (media ± DE)	**Seguimiento (media ± DE)**
PANSS - positivos	9,7 ± 4,7	8,4 ± 4,3*
PANSS - desorganización	2,6 ± 1,4	2,4 ± 1,4*
BNSS - abolición	20,7 ± 9,6	18,6 ± 9,7*
BNSS - déficit expresivo	12,7 ± 7,9	12,0 ± 7,7*
CDSS - puntuación total	3,9 ± 4,0	3,2 ± 3,7*
RSA - Percepción de sí mismo	18,1 ± 5,3	15,4 ± 4,6*
RSA - Percepción del futuro	10,7 ± 4,2	10,8 ± 4,2
RSA - Competencia social	19,0 ± 5,3	19,0 ± 5,3
RSA - Cohesión familiar	20,4 ± 5,7	20,5 ± 5,3
MCCB - Razonamiento y solución de problemas	9,8 ± 6,5	9,6 ± 6,6
MCCB - Atención/vigilancia	1,7 ± 0,8	1,6 ± 0,9
MCCB - Aprendizaje visual	16,3 ± 8,7	16,0 ± 8,1
MCCB - Aprendizaje verbal	19,1 ± 5,4	19,5 ± 5,5*
MCCB - Velocidad de procesamiento	94,6 ± 18,3	95,5 ± 21,0
MCCB - Memoria de trabajo	11,4 ± 3,7	11,2 ± 3,8*
TASIT 1	20,1 ± 4,9	20,4 ± 4,8*
TASIT 2	37,6 ± 10,9	38,6 ± 10,2*
TASIT 3	38,4 ± 11,0	38,7 ± 9,7
Test de Reconocimiento de Emoción Facial	37,0 ± 8,3	37,3 ± 8,1
MSCEIT	79,0 ± 9,0	90,6 ± 14,1*
UPSA-B puntuación total	67,3 ± 21,6	68,6 ± 23,9
SLOF - habilidades para la vida cotidiana	46,2 ± 8,3	45,2 ± 9,5*
SLOF - relaciones interpersonales	22,8 ± 5,9	21,2 ± 6,0*
SLOF - habilidades para trabajar	20,4 ± 6,0	20,1 ± 6,1
Escala de Compromiso con el Servicio	12,2 ± 7,5	11,5 ± 8,0
ISMI (sin resistencia a estigma)	2,2 ± 0,4	2,1 ± 0,5*
Número de incentivos	1,8 ± 1,1	1,9 ± 1,1**

PANSS, Escala de Síndrome Positivo y Negativo; BNSS, Escala Breve de Síntomas Negativos; CDSS, Escala de Calgary para la Depresión en Esquizofrenia; RSA, Escala de Resiliencia para Adultos; MCCB, Batería Cognitiva Consensuada de Investigación sobre Medición y Tratamiento para Mejorar la Cognición en la Esquizofrenia (MATRICS); TASIT, Test de Percepción de Inferencia Social; MSCEIT, Test de Inteligencia Emocional de Mayer-Salovey-Caruso de MCCB; UPSA-B, Evaluación de Habilidades Basadas en Desempeño de UCSD; SLOF, Escala Específica del Nivel de Funcionamiento; ISMI, Estigma Interiorizado de Enfermedades Mentales.
*Prueba t significativa tras corrección por el método Bonferroni-Holm;
**Prueba de Mann-Whitney significativa tras corrección de Bonferroni-Holm.

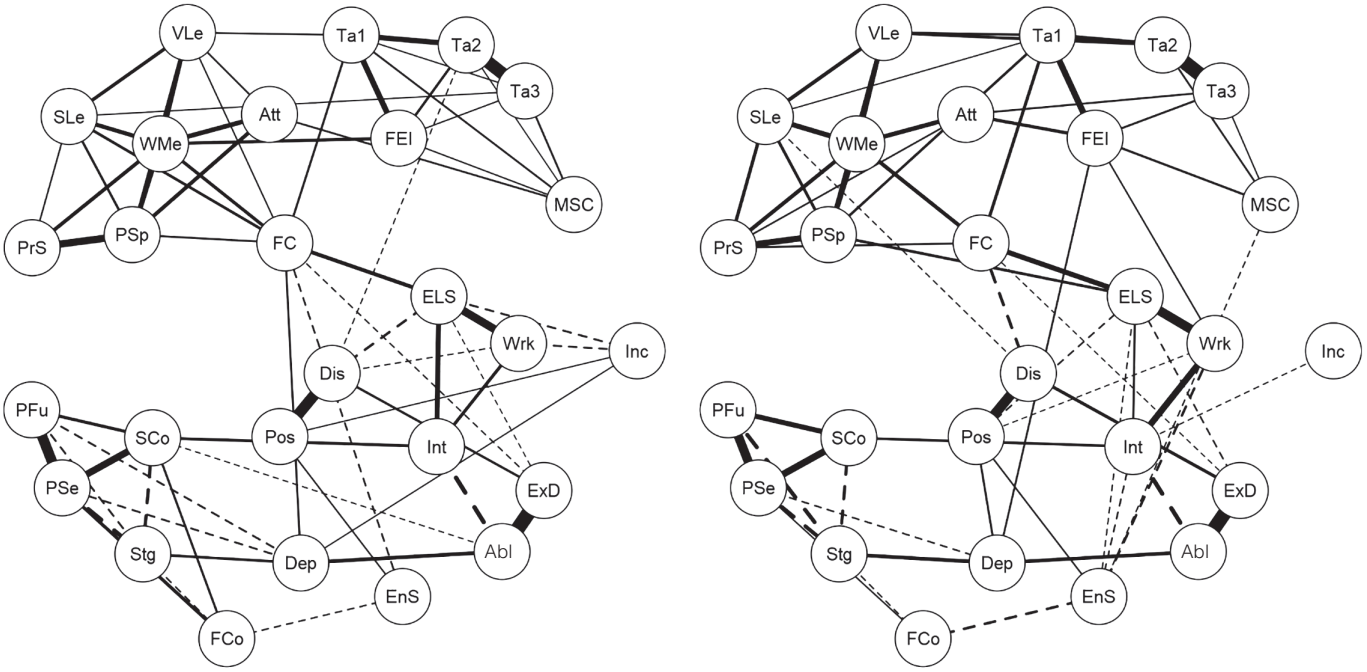

Figura 1 Red que muestra las asociaciones entre las variables de estudio al inicio (izquierda) y el seguimiento (derecha). Las líneas conectoras discontinuas indican asociaciones inversas, las líneas conectoras continuas, correlaciones directas. El espesor de una línea conectora refleja la magnitud de la correlación. Att, atención; Abl, abolición; Dep, depresión; Dis, desorganización; ELS, habilidades para la vida cotidiana; EnS, compromiso con el servicio; ExD, déficit expresivo; FC, capacidad funcional; FCo, cohesión familiar; FEI, Test de Reconocimiento de Emoción Facial; Inc, número de incentivos; Int, relaciones interpersonales; MSC, Test de Inteligencia Emocional de Mayer-Salovey-Caruso; PFu, percepción del futuro; Pos, síntomas positivos; PrS, solución de problemas; PSe, percepción de sí mismo; PSp, velocidad de procesamiento; SCo, competencia social; SLe, aprendizaje visoespacial; Stg, estigma; Ta, Test de Percepción de Inferencia Social (TASIT); VLe, aprendizaje verbal; WMe, memoria de trabajo; Wrk, habilidades para trabajar.

La solidez de la solución de red se evaluó estimando la precisión de las ponderaciones de líneas conectoras y la estabilidad de los índices de centralidad utilizando procedimientos no paramétricos de remuestreo (bootstrap) descritos por Epskamp et al[35]. Específicamente, se midió la precisión de las ponderaciones de líneas conectoras por los intervalos de confianza del 95% (IC 95%) obtenidos de 1.000 muestras de remuestreo (bootstrap) procedentes de la población de estudio: cuanto más estrecho es el intervalo de confianza, más precisa es la estimación de las ponderaciones de las líneas conectoras. También evaluamos la estabilidad de los índices de centralidad mediante el empleo de la técnica de remuestreo (bootstrap) de caída de nodo[35]. Para este propósito, muestreamos en forma aleatoria una red de 26 nodos 1.000 veces y repetimos el procedimiento para redes de entre 25 y 2 nodos. Luego estimamos la media de la fuerza del nodo de cada variable para todas las redes de la subserie, con el fin de determinar el grado de solidez de la red era robusta con exclusión de algunos nodos.

Para analizar más a fondo la solidez de nuestros hallazgos, comparamos las desviaciones estándar (DE) de cada variable incluida en las redes entre los dos periodos mediante la prueba de Levene. Si las DE se modificaban de forma significativa, las diferencias en la estructura de la red podrían ser resultado de una mayor variación en el curso del tiempo.

Las diferencias en la estructura de red y la fuerza global entre e intra-participantes se evaluaron para determinar la significancia utilizando la prueba M y la prueba S incluidas en la prueba de comparación de red (NCT) del paquete R, que utiliza pruebas de permutación para comparar redes[36]. Se utilizó la opción de muestras emparejadas para comparar el mismo grupo al inicio y al seguimiento, y se utilizaron comparaciones de muestra independientes cuando se compararon dos grupos en el mismo momento.

RESULTADOS

Características de los participantes

Participaron en el seguimiento 24 de las 26 clínicas psiquiátricas universitarias y/o departamentos de salud mental italianos que habían contribuido al estudio inicial. Los dos centros restantes no pudieron integrarse al estudio de seguimiento debido a cambios en su organización. En el estudio de seguimiento se incluyeron 618 sujetos de los 921 reclutados al inicio.

En los dos sitios que no participaron en el estudio de seguimiento se habían reclutado 24 pacientes; 19 habían fallecido; 10 no se pudieron localizar; 98 rehusaron participar; 75 estaban en seguimiento por un psiquiatra o servicio de salud mental diferente; 36 habían cambiado de dirección y alegaron dificultades logísticas para integrarse al estudio; 24 eran clínicamente inestables y/o habían cambiado recientemente su tratamiento farmacológico; 4 presentaban importante deterioro cognitivo, posiblemente por demencia; 2 informaron de abuso de sustancias en los últimos 6 meses. En los 11 individuos restantes no se especificaron los motivos para no participar.

Los pacientes que participaron en el seguimiento a 4 años no mostraron diferencias significativas con el resto de la muestra (N=303) en las características sociodemográficas iniciales, las variables relacionadas con la enfermedad y factores relacionados

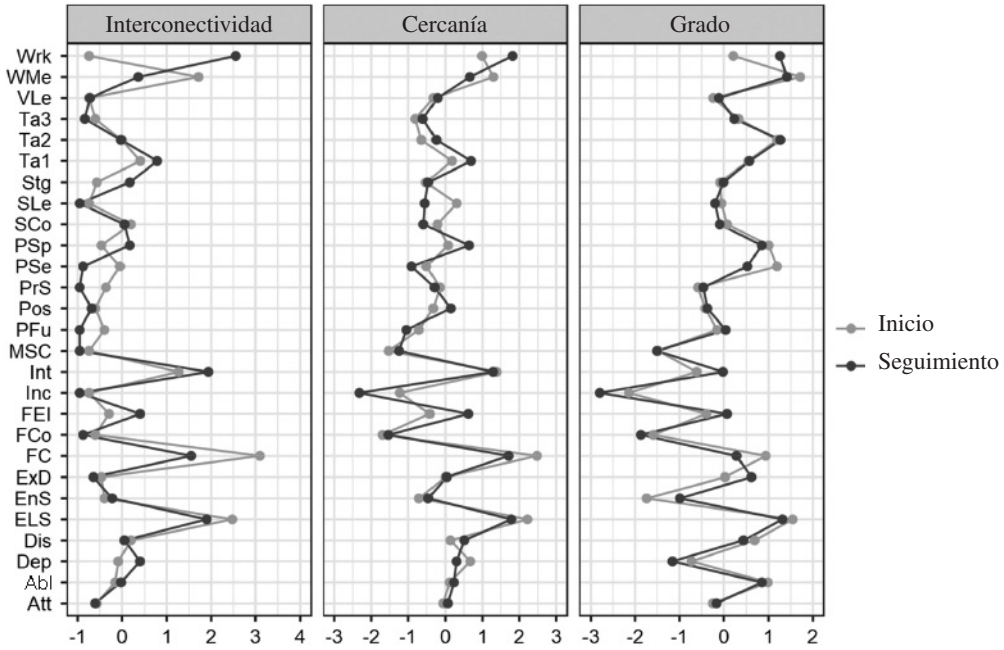

Figura 2 Medidas de centralidad de las variables del estudio al inicio y al seguimiento. Att, atención; Abl, abolición; Dep, depresión; Dis, desorganización; ELS, habilidades para la vida cotidiana; EnS, compromiso con el servicio; ExD, déficit expresivo; FC, capacidad funcional; FCo, cohesión familiar; FEI, Test de Reconocimiento de Emoción Facial; Inc, número de incentivos; Int, relaciones interpersonales; MSC, Test de Inteligencia Emocional de Mayer-Salovey-Caruso; PFu, percepción del futuro; Pos, síntomas positivos; PrS, solución de problemas; PSe, percepción de sí mismo; PSp, velocidad de procesamiento; SCo, competencia social; SLe, aprendizaje visoespacial; Stg, estigma; Ta, Test de Percepción de Inferencia Social (TASIT); VLe, aprendizaje verbal; WMe, memoria de trabajo; Wrk, habilidades para trabajar.

con contexto. Sin embargo, los participantes en el seguimiento tuvieron puntuaciones significativamente más altas (es decir, mejor funcionamiento) en dos escalas de SLOF ("relaciones interpersonales": 22,8±5,9 vs 21,3±6,3, t=3,51, p<0,001; "habilidades de trabajo": 20,4±6,0 vs 19,2±6,5; t=2,68, p=0,008) y mayor interacción con los servicios de salud mental (12,2±7,5 vs 14,4±7,9, t=3,98, p<0,001). Esas diferencias medias en las puntuaciones de la escala fueron relativamente pequeñas y no clínicamente relevantes. En consecuencia, los 618 pacientes que participaron en el estudio de seguimiento pueden considerarse representativos de la muestra original.

En la Tabla 1 se presentan las características sociodemográficas y clínicas de los 618 pacientes en el seguimiento. Eran predominantemente hombres (69,1%), con una media de edad de 45,1 años y un promedio de 11,7 años de formación educativa. Se encontró un incremento moderado con respecto al inicio en el porcentaje de individuos con trabajo (de 29,2% a 34,4%; prueba de McNemar=11,4; p=0,001) y con una relación afectiva estable (de 14,9% a 18,9%, prueba de McNemar=7,7; p=0,006).

Casi todos los participantes estaban recibiendo tratamiento antipsicótico (97,4%; 13,1% con psicóticos de primera generación; 69,3% con antipsicóticos de segunda generación; 15,0% con ambos; 2,1% sin tratamiento con antipsicótico; en 0,5% no se dispuso de la información). Un 54,4% de los pacientes notificó estar polimedicados. Por lo menos una intervención psicosocial fue recibida por 34,3% de los participantes; el 9,1% recibió dos intervenciones y un 4,1% tres o más.

Un 43,5% de la muestra comunicó por lo menos una recaída en los 4 años previos; entre los pacientes que presentaron recaídas, el número medio de recaídas fue de 2.

Estadísticas descriptivas de variables incluidas en el análisis de redes

Los valores medios y las desviaciones estándar de todas las variables incluidas en el análisis de redes al inicio y al seguimiento se presentan en la Tabla 2.

En la muestra total de 618 individuos participantes en el estudio de seguimiento, observamos mejoría en la gravedad de los síntomas positivos, desorganización, abolición, déficit expresivo, depresión y estigma interiorizado. La mayor parte de las variables de cognición social mejoraron, mientras que las variables de neurocognición fueron bastante estables, con cambios significativos solo para el aprendizaje verbal (mejora leve) y la memoria de trabajo (empeoramiento leve). Las variables de resiliencia también fueron estables, y solo la percepción de sí mismo se agravó levemente en el seguimiento. Las habilidades de la vida cotidiana y las relaciones interpersonales también se deterioraron ligeramente. Aunque significativas, estas diferencias medias en las puntuaciones de la escala fueron relativamente pequeñas y no clínicamente relevantes.

Análisis de redes de toda la muestra

La Figura 1 muestra las redes inicial y de seguimiento de la muestra total. La estructura de red no cambió significativamente desde el inicio hasta el seguimiento (prueba M=0,13, p=0,154), sugiriendo que los vínculos entre las variables fueron estables en el curso del tiempo. La fuerza general de las conexiones entre las variables aumentó un poco pero no de forma significativa (11,18 vs 11,75, prueba S=0,57; p=0,196).

Tabla 3 Variables sociodemográficas y clínicas en pacientes no recuperados y recuperados

	No recuperados (N=494)	Recuperados (N=124)	p
Género (% hombres)	70,0	65,3	0,309
Edad (año, media±DE)	45,9 ± 10,4	41,8 ± 10,1	<0,001
Casados (%)	6,9	9,7	0,289
Trabajan (%)	26,2	67,2	<0,001
Formación educativa (años, media±DE)	11,5 ± 3,3	12,7 ± 3,4	<0,001
Relaciones afectivas estables (%)	15,1	34,4	<0,001
Tratamiento farmacológico actual			
Antipsicóticos de primera generación (%)	14,2	8,9	0,118
Antipsicóticos de segunda generación (%)	66,8	79	0,008
Antipsicóticos de primera y segunda generación (%)	17,0	7,3	0,007
Antidepresivos (%)	17,6	17,5	0,975
Estabilizadores del estado de ánimo (%)	26,6	23,3	0,459
Ansiolíticos (%)	36,7	16,7	<0,001
Anticolinérgicos (%)	11,3	1,7	<0,001
Polimedicación (%)	57,6	41,7	0,002
Cualquier intervención psicosocial (%)	39,7	40,3	0,895
Psicoeducación (%)	3,8	1,6	0,22
Entrenamiento cognitivo (%)	6,9	12,1	0,055
Entrenamiento en habilidades sociales (%)	3,6	3,2	0,822
Entrenamiento vocacional (%)	3,0	8,9	0,004
Actividades recreativas (%)	19,0	12,1	0,07
Terapia artística (%)	5,3	8,1	0,234
Autocontrol (%)	0,6	0	0,384
Otra (%)	3,6	0,8	0,102
Psicoterapia (%)	9,7	14,5	0,122
Cuidados en el hogar (%)	9,3	4,0	0,056
Actualmente en una institución (%)	11,5	4,8	0,029
Recaídas durante los últimos 4 años (%)	45,5	36,6	0,074
Abuso de sustancias (%)	4,0	8,9	0,028
Abuso de alcohol (%)	5,5	2,4	0,157
Tabaquismo (%)	43,1	38,1	0,331
Hábitos alimentarios no saludables (%)	26,2	24,2	0,621

La inspección visual reveló amplias similitudes entre las dos redes, es decir, nodos que pertenecían al mismo constructo estaban espacialmente contiguos y muy interconectados. Además, las variables psicopatológicas estuvieron menos interconectadas que las correspondientes a otros constructos, como neurocognición, cognición social y resiliencia, lo cual es consistente con los hallazgos comunicados por Galderisi et al[10].

Surgieron algunas conexiones nuevas en el seguimiento, en particular: compromiso con el servicio con las escalas de SLOF (habilidades para el trabajo, habilidades en la vida cotidiana y relaciones interpersonales) y MSCEIT; la atención con TASIT 1 y 3; incentivos con habilidad interpersonales; depresión con síntomas positivos y FEIT; desorganización con la capacidad funcional y el aprendizaje espacial; FEIT con habilidades para el trabajo; y velocidad de procesamiento con habilidades de desempeño en la vida cotidiana.

Hubo pocas conexiones que no se presentaran en el seguimiento, en particular: incentivos con depresión, síntomas positivos, actividades de la vida cotidiana y habilidades para el trabajo; compromiso con el servicio con capacidad funcional; y abolición con competencia social.

Notablemente, al inicio y en el seguimiento, la capacidad funcional y las habilidades de la vida cotidiana tuvieron una gran centralidad, sobre todo porque estuvieron en las trayectorias que conectan funcionamiento, cognición social, neurocognición y psicopatología. En los dos momentos, la memoria de trabajo fue la fuerza más alta, debido a sus fuertes correlaciones con las otras variables de neurocognición. Todas las medidas de centralidad fueron similares en los dos momentos, excepto por las habilidades para el trabajo, que tuvieron mayor centralidad en el seguimiento, en especial para la interconectividad (Figura 2).

Las estimaciones de ponderación de las líneas conectoras fueron exactas en cada momento, ya que la media de cada línea conectora por el método de remuestreo y el valor original casi se solaparon, y los intervalos de confianza de las estimaciones de ponderaciones

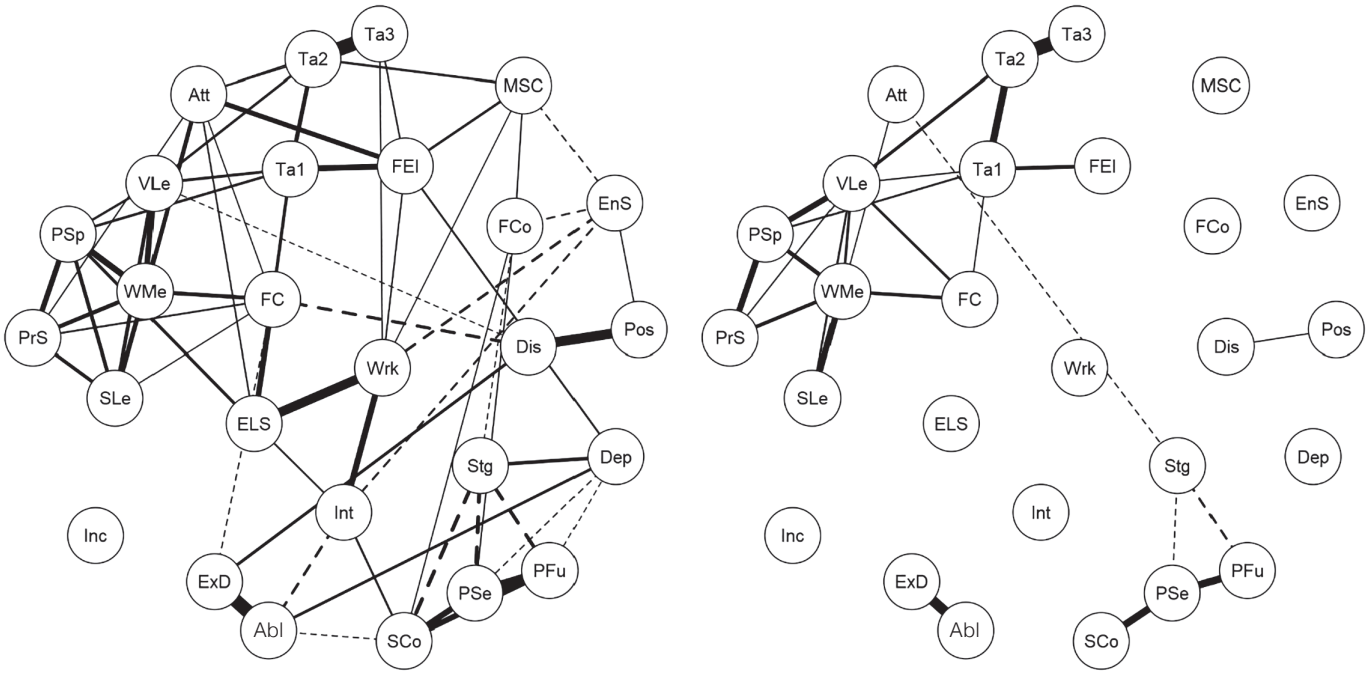

Figura 3 Red que muestra las asociaciones entre las variables del estudio en pacientes no recuperados (izquierda) y recuperados (derecha). Las líneas conectoras discontinuas indican asociaciones inversas, las líneas conectoras continuas, correlaciones directas. El espesor de una línea conectora refleja la magnitud de la correlación. Att, atención; Abl, abolición; Dep, depresión; Dis, desorganización; ELS, habilidades para la vida cotidiana; EnS, compromiso con el servicio; ExD, déficit expresivo; FC, capacidad funcional; FCo, cohesión familiar; FEI, Test de Reconocimiento de Emoción Facial; Inc, número de incentivos; Int, relaciones interpersonales; MSC, Test de Inteligencia Emocional de Mayer-Salovey-Caruso; PFu, percepción del futuro; Pos, síntomas positivos; PrS, solución de problemas; PSe, percepción de sí mismo; PSp, velocidad de procesamiento; SCo, competencia social; SLe, aprendizaje visoespacial; Stg, estigma; Ta, Test de Percepción de Inferencia Social (TASIT); VLe, aprendizaje verbal; WMe, memoria de trabajo; Wrk, habilidades para trabajar.

de línea conectora fueron todos estrechos. En lo que respecta a la solidez de los índices de centralidad, los resultados indican que la correlación entre la centralidad de fuerza calculada en las redes "reducidas" y la de la red original fue >0,70 hasta que se muestreó un 30% de los nodos (es decir, por lo menos 9 de 27). Esto indica que las relaciones entre variables permanecieron estables aun después de la eliminación aleatoria de algunos nodos de la red.

Características de los pacientes recuperados y no recuperados

En el seguimiento a 4 años, 124 pacientes cumplieron los criterios de recuperación (20,1%) y 494 (79,9%) no se recuperaron. La Tabla 3 muestra que, en comparación con pacientes no recuperados, los que se recuperaron eran significativamente más jóvenes, con más alto nivel de escolaridad, con más probabilidades de trabajar y de tener una relación afectiva estable. Asimismo, el abuso de sustancias psicoactivas fue más frecuente entre los pacientes recuperados, y tenían menos probabilidades de vivir en una institución.

En lo que respecta a los tratamientos, la proporción de pacientes que recibieron alguna intervención psicosocial fue similar en los dos grupos. Sin embargo, los pacientes recuperados estuvieron recibiendo con más frecuencia capacitación vocacional. A casi todos los pacientes se les proporcionó tratamiento farmacológico con antipsicóticos. El tratamiento con antipsicóticos de segunda generación fue más frecuente en individuos recuperados, mientras que el tratamiento con antipsicóticos de primera y segunda generación fue más frecuente en individuos no recuperados. La polimedicación, es decir, la prescripción de fármacos de dos clases diferentes, fue más frecuente entre pacientes no recuperados, que recibieron más a menudo tratamiento con ansiolíticos y fármacos anticolinérgicos.

Análisis de redes de pacientes recuperados y no recuperados

La Figura 3 muestra la estructura de red en el seguimiento de pacientes recuperados y no recuperados. La estructura de red y la conectividad de pacientes no recuperados fueron similares a las observadas en la muestra total, pero muy diferentes de las de participantes recuperados. De hecho, en estos últimos individuos, se encontraron solo escasas conexiones: síntomas positivos y desorganización se conectaron entre sí, así como abolición y déficit expresivo; las variables neurocognitivas (memoria para el trabajo mostró la más alta interconexión), la resiliencia y la cognición social se mantuvieron interconectadas dentro y entre los dominios. En cambio, los tres dominios de funcionamiento en la vida real no se interrelacionaron y estuvieron desconectados del resto de dominios. Se aislaron del resto de la red: incentivos, compromiso con servicios, depresión, cohesión familiar y MSCEIT

La fuerza de las conexiones fue significativamente mayor en pacientes no recuperados que en los recuperados (prueba S=9,156; p<0,001) y la estructura de la red fue notablemente diferente entre los dos subgrupos (prueba M=0,371; p=0,002). En lo referente a medidas de centralidad, solo se pudo comparar la fuerza (grado)

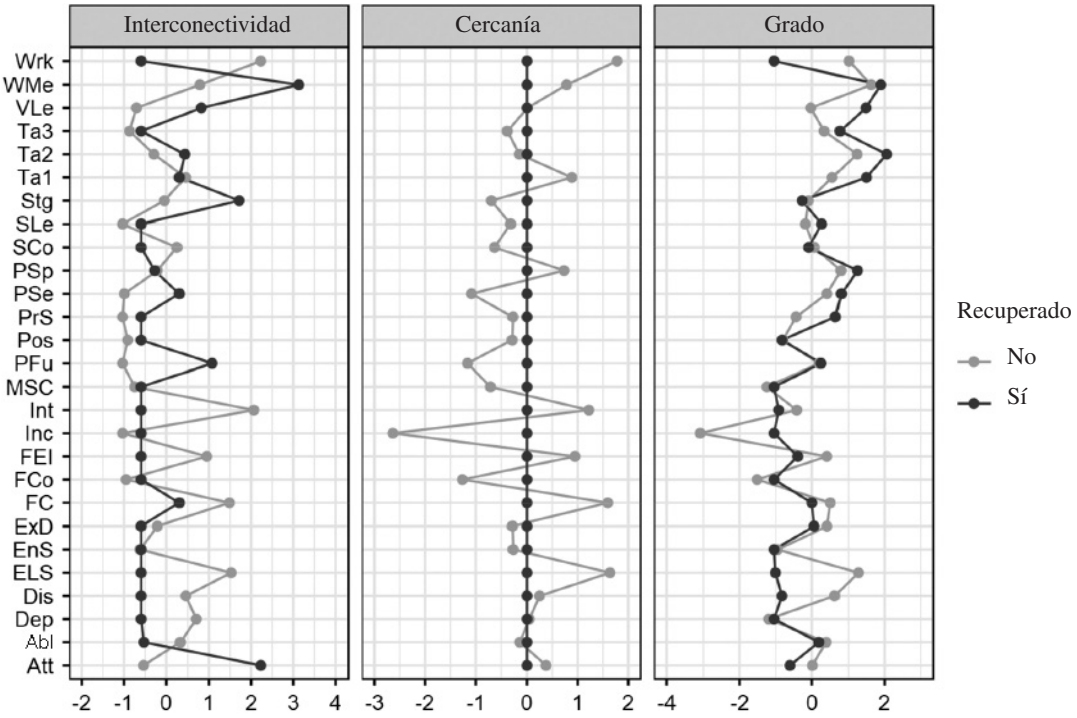

Figura 4 Medidas de centralidad en pacientes no recuperados y recuperados. Puesto que algunos nodos están desconectados entre pacientes recuperados, en este grupo la cercanía por definición siempre es cero. Att, atención; Abl, abolición; Dep, depresión; Dis, desorganización; ELS, habilidades para la vida cotidiana; EnS, compromiso con el servicio; ExD, déficit expresivo; FC, capacidad funcional; FCo, cohesión familiar; FEI, Test de Reconocimiento de Emoción Facial; Inc, número de incentivos; Int, relaciones interpersonales; MSC, Test de Inteligencia Emocional de Mayer-Salovey-Caruso; PFu, percepción del futuro; Pos, síntomas positivos; PrS, solución de problemas; PSe, percepción de sí mismo; PSp, velocidad de procesamiento; SCo, competencia social; SLe, aprendizaje visoespacial; Stg, estigma; Ta, Test de Percepción de Inferencia Social (TASIT); VLe, aprendizaje verbal; WMe, memoria de trabajo; Wrk, habilidades para trabajar.

entre los dos grupos, porque es la suma de las líneas conectoras que conectan cada nodo con los demás; mientras que la cercanía siempre fue cero entre individuos no recuperados, pues algunos nodos estuvieron desconectados, y la interconexión fue irrelevante dada la escasez de la red (Figura 4). Encontramos que las habilidades para la vida cotidiana y la desorganización tuvieron mayor fuerza entre los pacientes no recuperados.

Las pruebas con el método de remuestreo indicaron que las líneas conectoras eran precisas en pacientes no recuperados, pero menos en los recuperados, en los que se obtuvieron IC del 95% más grandes. La centralidad de la fuerza se mantuvo estable en los dos grupos de pacientes hasta que se muestrearon el 40% de los nodos (es decir, por lo menos 11 de 27).

DISCUSIÓN

Nuestro estudio de seguimiento se enfocó a dos metas principales: a) evaluar la estabilidad a largo plazo en el patrón de la relación entre variables relacionadas con enfermedad, recursos personales, factores relacionados con contexto y funcionamiento en la vida real de sujetos con esquizofrenia reclutados para la investigación multicéntrica de la Red Italiana para Investigación de la Psicosis; b) comparar la estructura de red de los pacientes que se clasificaron como recuperados frente a los no recuperados.

Los participantes en los dos momentos de evaluación estaban viviendo en la comunidad y estabilizados con tratamiento antipsicótico. Pudimos detectar algunos cambios significativos con respecto al inicio. En particular, más pacientes tenían trabajo y relaciones afectivas estables. Sin embargo, en promedio, el funcionamiento en la vida real se había agravado ligeramente, a pesar de pequeñas mejorías, no clínicamente significativas, a nivel de psicopatología y cognición social.

Las redes al inicio y en el seguimiento no mostraron diferencias significativas. En los dos momentos de evaluación, las variables relevantes a los dominios de cognición social, neurocognición, resiliencia y funcionamiento en la vida real estuvieron espacialmente contiguas y muy interconectadas, independientemente del uso de una o más medidas del mismo constructo. Las variables psicopatológicas presentaron un patrón menos interconectado, en el que abolición/déficit expresivo estaban a un lado de los nodos de funcionamiento en la vida real, y los nodos positivo/desorganización quedaban en el lado opuesto.

Un análisis más detallado de las dos redes reveló algunos cambios, en particular para el nodo de compromiso con el servicio, que pareció más interconectado en el seguimiento que en el inicio, ya que adquirió conexiones directas con todos los dominios de la vida real, y con un nodo de la cognición social (MSCEIT). También cabe mencionar que, en la red de seguimiento, además de la conexión indirecta a través de la capacidad funcional, uno de los nodos de

cognición social (FEIT) adquirió una conexión directa con uno de los nodos de funcionamiento en la vida real (habilidades para trabajar), y un nodo de neurocognición (velocidad de procesamiento) estableció una conexión directa con el nodo de habilidades en la vida cotidiana.

Esas conexiones directas entre nodos de cognición y dominios de funcionamiento en la vida real no se observaron en nuestro anterior estudio que incluyó 921 pacientes[10], y no se detectaron en el inicio del presente estudio; en ambos casos, solo hallamos una conexión indirecta a través de la capacidad funcional. Podríamos plantear la hipótesis de que la aparición de estos vínculos directos refleja las leves mejorías observadas en las variables de cognición social y neurocognición. Sin embargo, los datos actuales no permiten establecer conclusiones firmes en este sentido.

Todas las medidas de centralidad fueron similares en los dos momentos de evaluación. Las habilidades para trabajar representaron la única excepción, ya que mostraron una mayor centralidad en el seguimiento, en particular en lo que respecta a la interconectividad. Esto podría explicarse por el vínculo nuevamente establecido con el área cognitiva, a través de la cognición social, que al inicio se vinculó con los dominios de funcionamiento en la vida real solo a través de la capacidad funcional, mientras que en el seguimiento adquirió conexión directa con las habilidades para trabajar a través de FEIT.

También observamos una mayor fortaleza para el compromiso con el servicio en el seguimiento, reflejando un mayor número de conexiones con otros nodos, y una disminución de la interconectividad de la capacidad funcional, probablemente debido a que variables neurocognitivas y de cognición social establecieron conexiones directas con los dominios de funcionamiento en la vida real. El aumento de la centralidad del compromiso con el servicio podría deberse al hecho de que los pacientes más colaborativos y apegados al tratamiento tuvieron más probabilidades de unirse al estudio de seguimiento.

En una población de pacientes crónicos, el buen grado de estabilidad de la estructura de la red tras un seguimiento de cuatro años confirma la solidez de los hallazgos al inicio y respalda la estabilidad y reproducibilidad de los análisis de redes. Consideramos que este hallazgo es importante, en vista de algunas críticas recientes a los análisis de redes[37,38].

En vista del enfoque de la Red Italiana para la Investigación de Psicosis en las variables que influyen sobre el funcionamiento en la vida real y la recuperación de la esquizofrenia, el otro objetivo importante del estudio fue comparar la estructura de la red de pacientes recuperados versus los no recuperados. Observamos diferencias significativas entre las redes de ambos grupos, en lo que respecta al número y fuerza de las conexiones. De hecho, a diferencia de los pacientes no recuperados, los recuperados tenían una red muy escasa, en la que los nodos de funcionamiento en la vida real y de psicopatología estaban desconectados, en la mayoría de los casos, de los nodos restantes.

Este hallazgo es consistente con datos notificados por van Rooijen et al[12], que encontraron que la red observada en pacientes psicóticos en remisión tenía menos conexiones que la de pacientes sin remisión. También está en línea con el estudio realizado por van Borkulo et al[11], que informaron que los pacientes deprimidos que mostraban síntomas persistentes en el seguimiento a dos años tenían una red más densamente conectada al inicio que los restablecidos.

Todos esos hallazgos son consistentes con la premisa de la teoría de redes de que una red fuertemente interconectada, posiblemente debido a síntomas/disfunciones muy vinculados que tienden a mantener la activación entre sí, podría desempeñar un papel importante en la persistencia del trastorno mental[39]. Nuestros datos también sugieren que el mismo mecanismo puede determinar un pobre pronóstico funcional del trastorno.

El presente estudio tiene muchas fortalezas, en particular el considerable tamaño de la muestra y la evaluación de las variables que son aspectos centrales del proceso de recuperación, además de los psicopatológicos tradicionales. Sin embargo, el tamaño relativamente pequeño del subgrupo que se ha recuperado precisa replicación en una muestra más grande.

En conclusión, en nuestro estudio de seguimiento, la estructura de la red no cambió significativamente con respecto al inicio en la muestra general y en pacientes no recuperados. La capacidad funcional y las habilidades cotidianas tuvieron gran interconectividad y cercanía, tal y como se observó al inicio, mientras que las variables psicopatológicas se mantuvieron más periféricas. Sin embargo, la estructura de la red fue muy diferente en los pacientes recuperados, en los que encontramos solo pocas conexiones. Los planes de tratamiento precoz e integrado, enfocados a variables con alta centralidad, podrían evitar la aparición de redes auto-reforzadoras de síntomas/disfunciones en personas con esquizofrenia.

APÉNDICE

Los miembros de la Red Italiana para la Investigación de las Psicosis que participaron en este estudio fueron: Francesco Catapano, Giuseppe Piegari, Carmen Aiello, Francesco Brando, Luigi Giuliani, Daria Pietrafesa (Universidad de Campania "Luigi Vanvitelli", Nápoles); Marco Papalino, Giovanni Mercadante, Piergiuseppe Di Palo (Universidad de Bari); Stefano Barlati, Giacomo Deste, Paolo Valsecchi (Universidad de Brescia); Federica Pinna, Benedetta Olivieri, Daniela Manca (Universidad de Cagliari); Maria Salvina Signorelli, Laura Fusar Poli (Universidad de Catania); Domenico De Berardis, Silvia Fraticelli, Mariangela Corbo (Universidad de Chieti); Stefano Pallanti (Universidad de Florencia); Mario Altamura, Raffaella Carnevale, Stefania Malerba (Universidad de Foggia); Pietro Calcagno, Domenico Zampogna, Alessandro Corso (Universidad de Génova); Laura Giusti, Anna Salza, Donatella Ussorio, Dalila Talevi, Valentina Socci, Francesca Pacitti (Universidad de L'Aquila); Andrea de Bartolomeis (Universidad de Nápoles Federico II); Carla Gramaglia, Eleonora Gambaro, Eleonora Gattoni (Universidad de Piedmont Oriental, Novara); Angela Favaro, Elena Tenconi, Paolo Meneguzzo (Universidad de Padua); Matteo Tonna, Paolo Ossola, Maria Lidia Gerra (Universidad de Parma); Claudia Carmassi, Ivan Cremone, Barbara Carpita (Universidad de Pisa); Nicoletta Girardi, Marianna Frascarelli, Antonio Buzzanca, Roberto Brugnoli, Anna Comparelli, Valentina Corigliano (Universidad Sapienza de Roma); Giorgio Di Lorenzo, Cinzia Niolu, Michele Ribolsi (Universidad Tor Vergata de Roma); Giulio Corrivetti, Giammarco Cascino, Gianfranco del Buono (Departmento de Salud Mental, Salerno); Simone Bolognesi, Andrea Fagiolini, Arianna Goracci (Universidad de Siena); Silvio Bellino, Cristiana Montemagni y Claudio Brasso (Universidad de Turin).

BIBLIOGRAFÍA

1. Fleischhacker WW, Arango C, Arteel P et al. Schizophrenia – time to commit to policy change. Schizophr Bull 2014;40(Suppl. 3):S165-94.

2. Harvey PD, Strassnig M. Predicting the severity of everyday functional disability in people with schizophrenia: cognitive deficits, functional capacity, symptoms, and health status. World Psychiatry 2012;11:73-9.
3. Boden R, Sundstrom J, Lindstrom E et al. Association between symptomatic remission and functional outcome in first-episode schizophrenia. Schizophr Res 2009;107:232-7.
4. Green MF, Horan PW, Lee J. Nonsocial and social cognition in schizophrenia: current evidence and future directions. World Psychiatry 2019;18:146-61.
5. Bromley E, Brekke JS. Assessing function and functional outcome in schizophrenia. Curr Top Behav Neurosci 2010;4:3-21.
6. Lambert M, Karow A, Leucht S et al. Remission in schizophrenia: validity, frequency, predictors, and patients' perspective 5 years later. Dialogues Clin Neurosci 2010;12:393-407.
7. San L, Ciudad A, Alvarez E et al. Symptomatic remission and social/vocational functioning in outpatients with schizophrenia: prevalence and associations in a cross-sectional study. Eur Psychiatry 2007;22:490-8.
8. Couture SM, Granholm EL, Fish SC. A path model investigation of neurocognition, theory of mind, social competence, negative symptoms and realworld functioning in schizophrenia. Schizophr Res 2011;125:152-60.
9. Galderisi S, Rossi A, Rocca P et al. The influence of illness-related variables, personal resources and context-related factors on real-life functioning of people with schizophrenia. World Psychiatry 2014;13:275-87.
10. Galderisi S, Rucci P, Kirkpatrick B et al. Interplay among psychopathologic variables, personal resources, context-related factors, and real-life functioning in individuals with schizophrenia: a network analysis. JAMA Psychiatry 2018;75:396-404.
11. van Borkulo C, Boschloo L, Borsboom D et al. Association of symptom network structure with the course of [corrected] depression. JAMA Psychiatry 2015;72:1219-26.
12. van Rooijen G, Isvoranu AM, Kruijt OH et al. A state-independent network of depressive, negative and positive symptoms in male patients with schizophrenia spectrum disorders. Schizophr Res 2018;193:232-9.
13. Segal A, Wald I, Lubin G et al. Changes in the dynamic network structure of PTSD symptoms pre-to-post combat. Psychol Med (in press).
14. First MB, Spitzer R, Gibbon M et al. Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Patient Edition (SCID-I/P). New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute, 2002.
15. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull 1987;13:261-76.
16. Wallwork RS, Fortgang R, Hashimoto R et al. Searching for a consensus fivefactor model of the Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenia. Schizophr Res 2012;137:246-50.
17. Kirkpatrick B, Strauss GP, Nguyen L et al. The Brief Negative Symptom Scale: psychometric properties. Schizophr Bull 2011;37:300-5.
18. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale. Br J Psychiatry 1993;163(Suppl. 22):39-44.
19. Gerlach J, Korsgaard S, Clemmesen P et al. The St. Hans Rating Scale for extrapyramidal syndromes: reliability and validity. Acta Psychiatr Scand 1993;87:244-52.
20. Nuechterlein KH, Green MF, Kern RS et al. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. Am J Psychiatry 2008;165:203-13.
21. Kern RS, Nuechterlein KH, Green MF et al. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 2: co-norming and standardization. Am J Psychiatry 2008;165:214-20.
22. Kerr SL, Neale JM. Emotion perception in schizophrenia: specific deficit or further evidence of generalized poor performance? J Abnorm Psychol 1993;102:312-8.
23. McDonald S, Bornhofen C, Shum D et al. Reliability and validity of The Awareness of Social Inference Test (TASIT): a clinical test of social perception. Disabil Rehabil 2006;28:1529-42.
24. Friborg O, Hjemdal O, Rosenvinge JH et al. A new rating scale for adult resilience: what are the central protective resources behind healthy adjustment? Int J Methods Psychiatr Res 2003;12:65-76.
25. Tait L, Birchwood M, Trower P. A new scale (SES) to measure engagement with community mental health services. J Ment Health 2002;11:191-8.
26. Boyd Ritsher J, Otilingam PG, Grajales M. Internalized stigma of mental illness: psychometric properties of a new measure. Psychiatry Res 2003;121:31-49.
27. Mausbach BT, Harvey PD, Goldman SR et al. Development of a brief scale of everyday functioning in persons with serious mental illness. Schizophr Bull 2007;33:1364-72.
28. Mucci A, Rucci P, Rocca P et al. The Specific Level of Functioning Scale: construct validity, internal consistency and factor structure in a large Italian sample of people with schizophrenia living in the community. Schizophr Res 2014;159:144-50.
29. Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM et al. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. Am J Psychiatry 2005; 162:441-9.
30. Nasrallah H, Morosini P, Gagnon DD. Reliability, validity and ability to detect change of the Personal and Social Performance scale in patients with stable schizophrenia. Psychiatry Res 2008;161:213-24.
31. Liu H, Han F, Yuan M et al. The nonparanormal SKEPTIC. Proceedings of the 29th International Conference on Machine Learning, ICML 2012;2: 1415-22.
32. Costantini G, Epskamp S, Borsboom D et al. State of the art personality research: a tutorial on network analysis of personality data. J Res Pers 2015; 54:13-29.
33. Foygel R, Drton M. Extended Bayesian information criteria for Gaussian graphical models. Adv Neural Inf Process Syst 2010;23:604-12.
34. Fruchterman TMJ, Reingold EM. Graph drawing by force-directed placement. Soft Pract Exper 1991;21:1129-64.
35. Epskamp S, Borsboom D, Fried EI. Estimating psychological networks and their accuracy: a tutorial paper. Behav Res Methods 2018;50:195-212.
36. van Borkulo C, Boschloo L, Kossakowski J et al. Comparing network structures on three aspects: a permutation test. Working Paper, 2017.
37. Borsboom D, Robinaugh DJ, The Psychosystems Group et al. Robustness and replicability of psychopathology networks. World Psychiatry 2018;17:143-4.
38. Forbes MK, Wright AGC, Markon KE et al. The network approach to psychopathology: promise versus reality. World Psychiatry 2019;18:272-3.
39. Borsboom D. A network theory of mental disorders. World Psychiatry 2017; 16:5-13.

DOI:10.1002/wps.20700

ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

Un metaanálisis en red de los efectos de psicoterapias, farmacoterapias y su combinación en el tratamiento de la depresión del adulto

Pim Cuijpers[1], Hisashi Noma[2], Eirini Karyotaki[1], Christiaan H. Vinkers[3,4], Andrea Cipriani[5,6], Toshi A. Furukawa[7]

[1]Department of Clinical, Neuro and Developmental Psychology, Amsterdam Public Health Research Institute, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands; [2]Department of Data Science, Institute of Statistical Mathematics, Tokyo, Japan; [3]Department of Psychiatry, Amsterdam UMC (location VUmc), Amsterdam, The Netherlands; [4]Department of Anatomy and Neurosciences, Amsterdam UMC (location VUmc), Amsterdam, The Netherlands; [5]Department of Psychiatry, Warneford Hospital, University of Oxford, Oxford, UK; [6]Oxford Health NHS Foundation Trust, Warneford Hospital, Oxford, UK; [7]Department of Health Promotion and Human Behavior, Kyoto University Graduate School of Medicine, School of Public Health, Kyoto, Japan

En ningún metaanálisis en red se ha analizado los efectos relativos de psicoterapias, farmacoterapias y su combinación en el tratamiento de la depresión del adulto, a pesar de que es un problema clínico muy importante. Llevamos a cabo búsquedas sistemáticas en bases de datos bibliográficas para buscar estudios aleatorizados en los que se comparan psicoterapia y farmacoterapia en el tratamiento agudo o a largo plazo de la depresión, o en los que la combinación de psicoterapia y farmacoterapia se comparó con una sola de ellas. El criterio principal de valoración fue la respuesta al tratamiento (mejora de 50% entre el inicio y el final del estudio). Asimismo, se examinó la remisión y la aceptabilidad (definida como abandono del estudio por cualquier motivo). Los posibles moderadores que se evaluaron fueron la depresión crónica, la resistente al tratamiento y la gravedad inicial de la depresión. Los datos se combinaron como riesgo relativo (RR) utilizando un modelo de efecto aleatorios. Se incluyó un total de 101 estudios con 11.910 pacientes. La depresión en casi todos los estudios era moderada a grave. En el metaanálisis en red, el tratamiento combinado fue más eficaz que la psicoterapia sola (RR=1,27; IC 95%: 1,14–1,39) y la farmacoterapia sola (RR=1,25; IC 95%: 1,14-1,37) para alcanzar la respuesta al final del tratamiento. No se observó ninguna diferencia significativa entre la psicoterapia sola y la farmacoterapia sola (RR=0,99; IC 95%: 0,92-1,08). Se encontraron resultados similares para la remisión. El tratamiento combinado (RR=1,23; IC 95%: 1,05-1,45) y la psicoterapia sola (RR=1,17; IC 95%: 1,02-1,32) fueron más aceptables que la farmacoterapia. Los resultados fueron similares para la depresión crónica y la resistente al tratamiento. La combinación de psicoterapia y farmacoterapia parece ser la mejor opción para pacientes con depresión moderada. Se necesita más investigación sobre los efectos de los tratamientos a largo plazo (incluyendo coste-efectividad), sobre el efecto de estrategias específicas farmacológicas y no farmacológicas, y sobre los efectos en poblaciones específicas de pacientes.

Palabras clave: *Depresión, psicoterapia, farmacoterapia, tratamiento combinado, terapia cognitiva conductual, terapia interpersonal, antidepresivos, aceptabilidad, depresión crónica, depresión resistente al tratamiento, metaanálisis en red*

(Cuijpers P, Noma H, Karyotaki E, Vinkers CH, Cipriani A, Furukawa TA. A network meta-analysis of the effects of psychotherapies, pharmacotherapies and their combination in the treatment of adult depression. World Psychiatry 2020;19:92–107)

Los trastornos mentales son una causa importante de morbilidad global y representan un 23% de años de vida con discapacidad[1]. Existen 350 millones de personas afectadas en el mundo por lo que el trastorno depresivo es la segunda causa principal de morbilidad global[2]. Los altos costes directos e indirectos de la depresión mayor se deben sustancialmente a deficiencias significativas en la provisión de tratamiento[3]. Se dispone de una serie de intervenciones eficaces para el trastorno depresivo, y el reto clave es cómo implementar mejor los tratamientos eficaces disponibles en la actualidad[4].

Está bien documentado que las psicoterapias y las farmacoterapias son eficaces para tratar la depresión del adulto. Se ha demostrado en múltiples estudios clínicos que las psicoterapias tienen efectos superiores en comparación con los controles. Además, diferentes tipos de psicoterapia –como la terapia cognitiva conductual (TCC) y la terapia interpersonal– tienen resultados equivalentes en la depresión[5]. Otras investigaciones importantes han demostrado que diferentes clases de antidepresivos son eficaces para el tratamiento de la depresión[6], como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos (ATC) y otros.

Aunque está bien documentada la eficacia absoluta de las psicoterapias y del tratamiento farmacológico, aun no es concluyente la evidencia que respalda sus efectos relativos. Metaanálisis convencionales de estudios que comparan directamente psicoterapias y farmacoterapias han señalado que, como tipos de tratamiento, tienen efectos equivalentes, con diferencias nulas o leves[7,8]; aunque puede haber alguna influencia de efecto placebo[9], sesgo de patrocinio[10], y posiblemente superioridad de algunos medicamentos respecto a otros[6]. Otros metaanálisis en pares han revelado que la combinación de psicoterapia y farmacoterapia puede ser más eficaz que cualquiera de las dos por separado[11,12], aunque la evidencia no es concluyente[13,14]. Además, algunos estudios sugieren que ambas monoterapias tienen efectos diferenciales en los seguimientos a largo plazo, de forma que la psicoterapia tiene efectos perdurables sobre la depresión cuando se suspende la farmacoterapia.

Aún no se han resuelto varios aspectos relacionados con los diferentes efectos del tratamiento combinado, psicoterapias y farmacoterapias. En los metaanálisis existentes se han comparado solo dos intervenciones a la vez: psicoterapia vs farmacoterapia[15], tratamiento combinado vs psicoterpia[14] y tratamiento combinado vs farmacoterapia[11,12]. Para lograr una mejor comprensión de la eficacia relativa de estos tratamientos, es necesario combinar los datos directos e indirectos de todos los estudios clínicos. Los metaanálisis en red pueden combinar múltiples comparaciones en un análisis, pueden utilizar datos directos e indirectos y, por tanto, optimizar toda la evidencia disponible. En consecuencia, estos análisis permiten hacer mejores estimaciones de las diferencias entre los tratamientos, con mayor potencia estadística para anali-

zar moderadores de resultados, y pueden ofrecer comparaciones consolidadas entre tratamientos alternativos[16].

Todavía no se ha dado respuesta a interrogantes importantes. La mayor parte de los estudios aleatorizados en este campo son propensos a sesgo metodológico; no ofrecen información para diferentes poblaciones de pacientes (por ejemplo, en depresión leve frente a crónica, o resistente al tratamiento); y no se ha analizado hasta ahora en forma amplia la aceptabilidad de los tratamientos.

Por consiguiente, llevamos a cabo un metaanálisis en red basado en estudios aleatorizados en los cuales se compararon entre sí psicoterapia y farmacoterapia para la depresión, o en los que se comparó la combinación de psicoterapia y farmacoterapia con cualquiera de las dos por separado.

MÉTODOS

Identificación y selección de estudios

El protocolo para este metaanálisis en red se registró en PROSPERO (CRD42018114961). Para la identificación de los estudios, utilizamos una base de datos de ensayos aleatorizados en que se analizaron los efectos de las psicoterapias en la depresión, desarrollada a través de una búsqueda exhaustiva en la literatura (de 1966 a 1 de enero de 2018)[17]. Se buscó en cuatro bases de datos bibliográficas importantes (PubMed, PsycINFO, EMBASE y la Cochrane Library) mediante la combinación de palabras índice y de texto indicativas de depresión y psicoterapias, con filtros para estudios aleatorizados controlados. Todos los registros y textos completos fueron evaluados por dos investigadores independientes. Cualquier desacuerdo se resolvió mediante debate.

Incluimos estudios en los cuales se compararon directamente entre sí la psicoterapia y el tratamiento farmacológico para la depresión, y estudios en los que se comparó la combinación de psicoterapia más tratamiento farmacológico con cualquiera de ellos por separado. Cuando estos estudios incluían placebo o la combinación de psicoterapia con placebo, también se incluyeron estos grupos.

Definimos psicoterapia como "la aplicación informada e intencional de métodos clínicos y posturas interpersonales derivadas de principios psicológicos establecidos con el fin de ayudar a las personas a modificar sus conductas, cogniciones, emociones y/o características personales en las direcciones que los participantes consideren convenientes"[18]. Se permitió cualquier tipo de psicoterapia[8] en cualquier formato de administración (individual, de grupo, en persona, por teléfono o de autoayuda incluyendo internet), y cualquier tipo de tratamiento antidepresivo oral dentro del rango de dosis terapéutica.

Solo incluimos estudios sobre pacientes con trastorno depresivo agudo de acuerdo con criterios validados y operativos actuales. No se excluyeron trastornos mentales o somáticos concomitantes. No se estableció un máximo o mínimo de duración del tratamiento o de duración del seguimiento[7].

Cuando un estudio contenía dos o más grupos a incluir en el mismo nodo (por ejemplo, cuando un estudio comparaba dos tipos de psicoterapia con uno de farmacoterapia), los consideramos como comparaciones separadas y subdividimos las comparaciones de forma apropiada a fin de evitar el doble recuento[19]. También llevamos a cabo análisis de sensibilidad en los cuales los dos grupos equivalentes se combinaron en un grupo.

Riesgo de sesgo y extracción de datos

Dos investigadores independientes evaluaron el riesgo de sesgo de los estudios incluidos utilizando cuatro criterios de Cochrane[20]. Los desacuerdos se resolvieron a través del debate. Los estudios de farmacoterapia también se evaluaron respecto al uso de dosis terapéutica[6] y el esquema de ajuste (es decir, dosis terapéutica conseguida al cabo de tres semanas). La farmacoterapia se consideró adecuada cuando se cumplían ambos criterios. Se evaluaron las psicoterapias con respecto al uso de un manual de tratamiento, administración del tratamiento por terapeutas especialmente capacitados, y verificación de la integridad del tratamiento[21,22].

También codificamos características de los participantes (tipo de trastorno depresivo, método de reclutamiento, grupo elegido como objetivo); tipo de psicoterapia y número de sesiones de tratamiento; tipo de medicación; si se incluyó o no placebo en el estudio (porque luego se utilizaba el método ciego con los pacientes respecto a medicación o placebo)[9]; tiempo entre pre-test y post-test (en semanas); y país donde se llevó a cabo el estudio.

Criterios de valoración

Se seleccionó como criterio principal de valoración la respuesta al tratamiento, definida como una reducción del 50% en los síntomas depresivos de acuerdo con una escala de evaluación estandarizada. Cuando no se informó, imputamos la tasa de respuesta utilizando un método validado[23]. El momento de valorar el criterio principal fue al final del tratamiento. También calculamos tasas de respuesta en el seguimiento a 6 meses, entre 6 y 12 meses y transcurridos más de 12 meses.

La tasa de remisión se definió como el número de pacientes con una puntuación de síntomas depresivos por debajo de un umbral específico en una escala de evaluación validada. También calculamos la diferencia de medias estandarizada (DME) entre pares de condiciones, expresando el efecto de la intervención en cada estudio en relación con la variabilidad observada en ese estudio. La aceptabilidad de los formatos de tratamiento fue gestionada como abandono del estudio por cualquier motivo durante el tratamiento en fase aguda.

Metaanálisis

Llevamos a cabo metaanálisis en pares para todas las comparaciones, utilizando un modelo de combinación de efectos aleatorios. Para cuantificar la heterogeneidad, calculamos el estadístico I^2 con intervalos de confianza del 95% (IC), utilizando el enfoque basado en la I^2 no central dentro del módulo heterogi para Stata[24]. Evaluamos el efecto de los estudios pequeños, incluido el sesgo de la publicación, con la prueba de Egger[25].

Se evaluó la eficacia comparativa utilizando la metodología de metaanálisis en red. En primer lugar, resumimos la geometría de la red de datos utilizando gráficos en red para el criterio principal de valoración[26]. En segundo lugar, llevamos a cabo análisis contrastados para evaluar la eficacia comparativa y la aceptabilidad[27]. Dada la heterogeneidad clínica y metodológica esperada de los efectos del tratamiento entre los diferentes estudios, adoptamos los modelos de efecto aleatorio multivariable[28]. Se informaron de los riesgos relativos (RRs) y DMEs con ICs del 95%. Se calculó

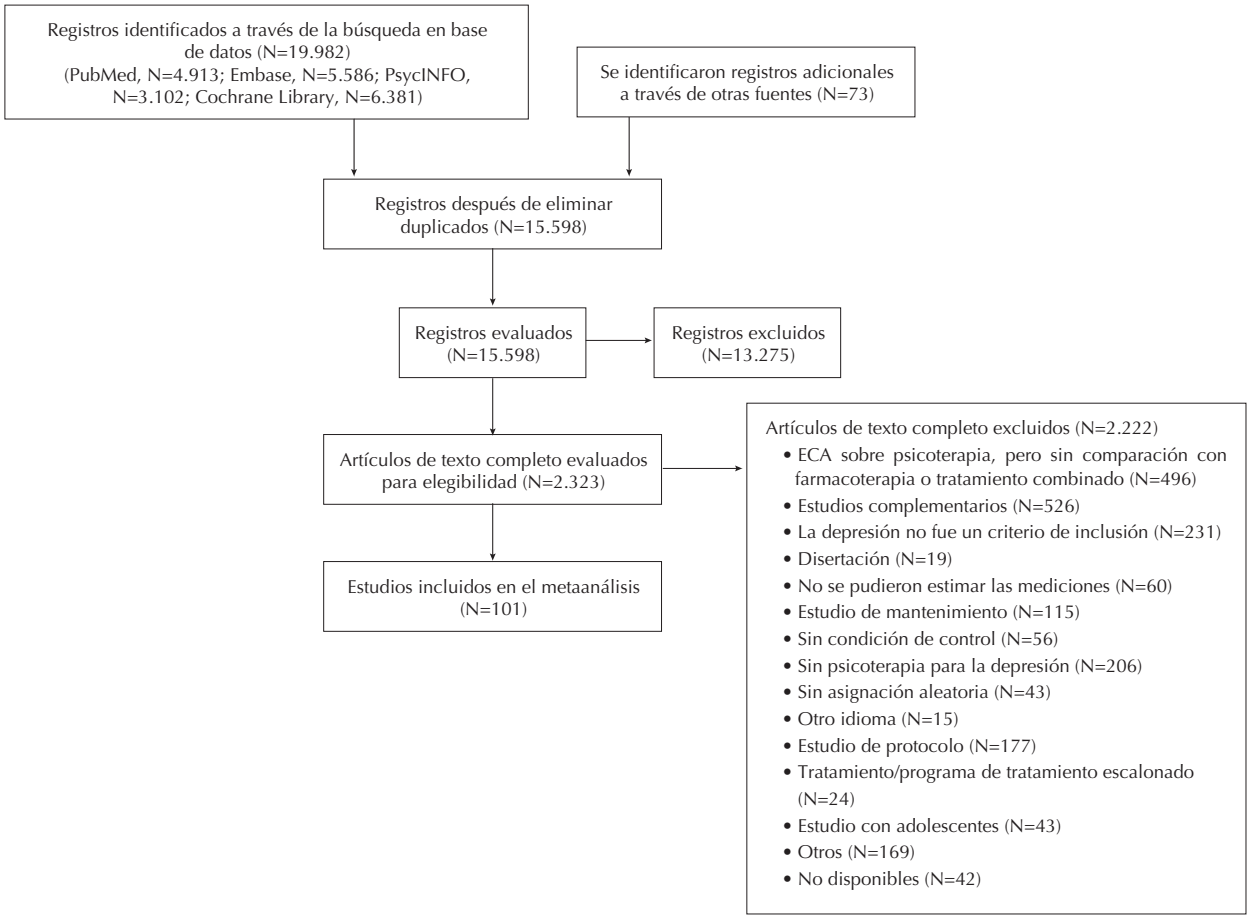

Figura 1 Organigrama para la inclusión de estudios. ECA – estudio clínico aleatorizado.

la clasificación de los formatos de tratamiento de acuerdo con el método SUCRA ("superficie bajo la clasificación acumulada"), basado en modelos de efectos aleatorios multivariados estimados[26]. Verificamos la consistencia de la red utilizando pruebas de inconsistencia local y global[29,30].

Análisis adicionales

Llevamos a cabo metaanálisis en pares y en red por separado en los estudios en que se analizaba la depresión crónica o resistente al tratamiento. También seleccionamos estudios en que se informaba la puntuación inicial en la Escala de Hamilton para la Evaluación de la Depresión (HAM-D)[31] y se evaluó mediante análisis de meta regresión si la gravedad inicial se asociaba con el resultado. A continuación, llevamos a cabo metaanálisis en pares y en red por separado para la depresión leve, moderada y grave de acuerdo con la gravedad inicial de la muestra, utilizando los umbrales propuestos por Zimmerman et al[32]. Además, realizamos un análisis de meta regresión multivariable para analizar posibles fuentes de heterogeneidad.

Realizamos una serie de análisis de sensibilidad en aquellos estudios en que se optimizó la farmacoterapia; aquellos en los que la psicoterapia cumplió todos los criterios de calidad anteriormente mencionados; aquellos con escaso riesgo de sesgo; y aquellos en los que no se incluyó placebo. Asimismo, se llevó a cabo un análisis de sensibilidad en el que todos los pacientes aleatorizados a diferentes grupos en el mismo nodo (por ejemplo, dos tipos de psicoterapia) en un determinado estudio fueron combinados, de manera que solo hubo un grupo para cada condición.

Todos los análisis se efectuaron con el programa Stata/SE 14.2.

RESULTADOS

Estudios incluidos y sus características

Después de analizar un total de 19.982 resúmenes (15.598 tras descartar duplicados), recuperamos 2.323 artículos de texto completo para análisis posterior. En la Figura 1 se presenta el organigrama PRISMA que describe el proceso de inclusión. Un total de 101 estudios cumplieron los criterios de inclusión (11.910 participantes en total: 2.587 aleatorizados a tratamiento combinado, 3.625 a psicoterapia, 4.769 a farmacoterapia, 632 a placebo y 297 a psicoterapia más placebo)[33-133].

Tabla 1 Características de los estudios incluidos

Estudio	Grupos	Psicoterapia	Calidad del tratamiento	Farmaco-terapia	Tratamiento adecuado	Riesgo de sesgo
Ahmadpanah et al[33]	Combinada *vs* farmacoterapia	MBCT	---	ISRS	Sí	++++
	Combinada *vs* farmacoterapia	Tratamiento del estrés	---	ISRS	Sí	++++
Altamura et al[34]	Psicoterapia *vs* farmacoterapia	IPT	++-	ISRS	Sí	+-+-
Appleby et al[35]	Combinada *vs* farmacoterapia *vs* placebo *vs* psicoterapia + placebo	TCC	-+-	ISRS	No	+-++
Ashouri et al[36]	Combinada *vs* farmacoterapia	TCC	---	Otra	No	--sr-
	Combinada *vs* farmacoterapia	MBCT	---	Otra	No	--sr-
Barber et al[37]	Psicoterapia *vs* farmacoterapia *vs* placebo	DYN	++-	Otra	Sí	+-++
Barrett et al[38]	Psicoterapia *vs* farmacoterapia *vs* placebo	PST	++-	ISRS	Sí	+-+-
Beck et al[39]	Combinada *vs* psicoterapia	TCC	++-	ATC	Sí	----
Bedi et al[40]	Psicoterapia *vs* farmacoterapia	No especificada	-+-	Otra	No	-+sr-
Bellackt et al[41]	Combinada *vs* farmacoterapia *vs* psicoterapia + placebo	Habilidades sociales	++-	ATC	Sí	--+-
Bellino et al[42]	Combinada *vs* farmacoterapia	IPT	++-	ISRS	Sí	--+-
Blackburn et al[43]	Combinada *vs* psicoterapia *vs* farmacoterapia	TCC	---	ATC	Sí	----
Blackburn & Moore[44]	Psicoterapia *vs* farmacoterapia	TCC	-+-	Otra	No	--+-
Bloch et al[45]	Combinada *vs* psicoterapia + placebo	DYN	-++	ISRS	Sí	++++
Blom et al[46]	Combinada *vs* psicoterapia vs farmacoterapia *vs* psicoterapia + placebo	IPT	+++	Otra	Sí	--++
Browne et al[47]	Combinada *vs* psicoterapia *vs* farmacoterapia	IPT	+++	ISRS	Sí	+++-
Burnand et al[48]	Combinada *vs* farmacoterapia	DYN	-++	Otra	Sí	--+-
Chibanda et al[49]	Psicoterapia *vs* farmacoterapia	PST	+++	ATC	No	+-sr-
Corruble et al[50]	Combinada *vs* farmacoterapia	Ritmos sociales	+++	Otra	No	+++-
Covi & Lipman[51]	Combinada *vs* psicoterapia	TCC	+++	ATC	Sí	--sr-
David et al[52]	Psicoterapia *vs* farmacoterapia	CT	+++	ISRS	Sí	--++
	Psicoterapia *vs* farmacoterapia	REBT	+++	SRI	Sí	--++
De Jonghe et al[53]	Combinada *vs* farmacoterapia	DYN	+++	Otra	No	--++
De Jonghe et al[54]	Combinada *vs* psicoterapia	DYN	+++	Otra	No	--+-
de Mello et al[55]	Combinada *vs* farmacoterapia	IPT	++-	Otra	Sí	--+-
Dekker et al[56]	Psicoterapia *vs* farmacoterapia	DYN	+++	Otra	No	--+-
Denton et al[57]	Combinada *vs* farmacoterapia	EFT	+++	Otra	No	++++
DeRubeis et al[58]	Psicoterapia *vs* farmacoterapia	TCC	+++	ISRS	Sí	--++
Dimidjian et al[59]	Psicoterapia *vs* farmacoterapia	BAT	+++	ISRS	Sí	+-++
	Psicoterapia *vs* farmacoterapia	TCC	+++	ISRS	Sí	+-++
Dozois et al[60]	Combinada *vs* farmacoterapia	TCC	+++	Otra	No	-+--
Dunlop et al[61]	Psicoterapia *vs* farmacoterapia	TCC	+--	ISRS	Sí	-++-
Dunlpo et al[62]	Psicoterapia *vs* farmacoterapia	TCC	+++	Otra	Sí	++++
	Psicoterapia *vs* farmacoterapia	TCC	+++	ISRS	Sí	++++
Dunn[63]	Combinada *vs* farmacoterapia	TCC	---	Otra	No	--sr-
Dunner et al[64]	Psicoterapia *vs* farmacoterapia	TCC	+++	ISRS	Sí	--+-
Eisendrath et al[65]	Combinada *vs* farmacoterapia	MBCT	+++	Otra	No	++++
Elkin et al[66]	Psicoterapia *vs* farmacoterapia *vs* placebo	TCC	+++	ATC	Sí	++++
	Psicoterapia *vs* farmacoterapia *vs* placebo	IPT	+++	ATC	Sí	++++

Tabla 1 Características de los estudios incluidos *(continuación)*

Estudio	Grupos	Psicoterapia	Calidad del tratamiento	Farmaco-terapia	Tratamiento adecuado	Riesgo de sesgo
Faramarzi et al[67]	Psicoterapia *vs* farmacoterapia	TCC	+--	ISRS	Sí	--sr-
Finkenzeller et al[68]	Combinada *vs* psicoterapia frente a farmacoterapia	IPT	+--	ISRS	Sí	+-++
Frank et al[69]	Psicoterapia *vs* farmacoterapia	IPT	+++	SRI	Sí	--++
Gater et al[70]	Combinada *vs* psicoterapia *vs* farmacoterapia	Grupo social	+++	Otra	No	++++
Gaudiano et al[71]	Combinada *vs* farmacoterapia	ABT	+++	Otra	No	--++
Hautzinger et al[72]	Combinada *vs* psicoterapia *vs* farmacoterapia	TCC	---	ATC	Sí	--++
Hegerl et al[73]	Psicoterapia *vs* farmacoterapia *vs* placebo	TCC	+-+	ISRS	Sí	++++
Hellerstein et al[74]	Combinada *vs* farmacoterapia	Cognitivo-interpersonal	+++	ISRS	Sí	---+
Hollon et al[75]	Combinada *vs* psicoterapia *vs* farmacoterapia	TCC	+++	ATC	Sí	--++
Hollon et al[76]	Combinada *vs* farmacoterapia	TCC	+++	Otra	No	++++
Hsiao et al[77]	Combinada *vs* farmacoterapia	BMS	++-	Otra	No	+-sr+
Husain et al[78]	Psicoterapia *vs* farmacoterapia	TCC	+--	Otra	No	++++
Jarret et al[79]	Psicoterapia *vs* farmacoterapia *vs* placebo	TCC	+++	Otra	Sí	-+++
Keller et al[80]	Combinada *vs* psicoterapia *vs* farmacoterapia	CBASP	+++	Otra	Sí	++++
Kennedy et al[81]	Psicoterapia *vs* farmacoterapia	TCC	+++	Otra	Sí	----
Lam et al[82]	Combinada *vs* farmacoterapia	TCC	+++	ISRS	Sí	++++
Lesperance et al[83]	Combinada *vs* farmacoterapia *vs* placebo *vs* psicoterapia + placebo	IPT	+++	ISRS	Sí	++++
Lynch et al[84]	Combinada *vs* farmacoterapia	DBT	-++	Otra	No	----
Macaskill & Macaskill[85]	Combinada *vs* farmacoterapia	TCC	+--	ATC	Sí	----
Maina et al[86]	Combinada *vs* farmacoterapia	DYN	-++	ISRS	Sí	++++
Maldonado López[87]	Psicoterapia *vs* farmacoterapia	TCC	---	Otra	No	--+-
	Psicoterapia *vs* farmacoterapia	BAT	---	Otra	No	--+-
Maldonado López[88]	Combinada *vs* farmacoterapia	TCC	---	Otro	No	--+-
	Combinada *vs* farmacoterapia	BAT	---	Otra	No	--+-
Markowitz et al[89]	Combinada *vs* psicoterapia	SUP	+++	ATC	Sí	++++
Markowitz et al[90]	Combinada *vs* psicoterapia *vs* farmacoterapia	IPT	+++	ISRS	Sí	++++
	Psicoterapia *vs* farmacoterapia	SUP	+++	ISRS	Sí	++++
Marshall et al[91]	Psicoterapia *vs* farmacoterapia	TCC	+++	Otra	No	----
	Psicoterapia *vs* farmacoterapia	IPT	+++	Otra	No	----
Martin et al[92]	Psicoterapia *vs* farmacoterapia	IPT	++-	Otra	Sí	---+
McKnight et al[93]	Psicoterapia *vs* farmacoterapia	TCC	++-	ATC	No	--sr-
McLean & Hakstian[94]	Psicoterapia *vs* farmacoterapia	TCC	+++	ATC	Sí	--sr-
	Psicoterapia *vs* farmacoterapia	DYN	+++	ATC	Sí	--sr-
Menchetti et al[95]	Psicoterapia *vs* farmacoterapia	IPT	+--	ISRS	No	++-+
Milgrom et al[96]	Combinado *vs* psicoterapia *vs* farmacoterapia	TCC	+-+	ISRS	Sí	++sr+
Miranda et al[97]	Psicoterapia *vs* farmacoterapia	TCC	+++	Otra	No	++++
Misri et al[98]	Combinada *vs* farmacoterapia	TCC	++-	ISRS	No	+-++
Mitchell et al[99]	Combinada *vs* farmacoterapia	PST	+-+	Otra	No	++++
Mohr et al[100]	Psicoterapia *vs* farmacoterapia	TCC	+-+	ISRS	Sí	---+
	Psicoterapia *vs* farmacoterapia	SEG	+-+	ISRS	Sí	---+
Moradveisi et al[101]	Psicoterapia *vs* farmacoterapia	BAT	+++	ISRS	Sí	++++

Tabla 1 Características de los estudios incluidos *(continuación)*

Estudio	Grupos	Psicoterapia	Calidad del tratamiento	Farmaco-terapia	Tratamiento adecuado	Riesgo de sesgo
Murphy et al[102]	Combinada *vs* psicoterapia *vs* farmaco-terapia *vs* psicoterapia + placebo	TCC	+++	ATC	Sí	++-+
Murphy et al[103]	Psicoterapia *vs* farmacoterapia	TCC	+++	ATC	Sí	+---
Mynors-Wallis et al[104]	Psicoterapia *vs* farmacoterapia vs placebo	PST	++-	ATC	Sí	-++-
Mynors-Wallis et al[105]	Psicoterapia *vs* farmacoterapia	PST	+-+	ISRS	Sí	++++
	Combinada *vs* psicoterapia *vs* farmacoterapia	PST	+-+	ISRS	Sí	++++
Naeem et al[106]	Combinada *vs* farmacoterapia	TCC	+++	ISRS	Sí	++sr+
Parker et al[107]	Psicoterapia *vs* farmacoterapia	TCC	++-	Otra	Sí	+++-
Petrak et al[108]	Psicoterapia *vs* farmacoterapia	TCC	++-	ISRS	Sí	++++
Quilty et al[109]	Psicoterapia *vs* farmacoterapia	TCC	+++	Otra	No	---+
Ravindran et al[110]	Combinada *vs* farmacoterapia *vs* place-bo *vs* psicoterapia + placebo	TCC	++-	ISRS	Sí	+++-
Reynolds et al[111]	Combinada *vs* farmacoterapia *vs* place-bo *vs* psicoterapia + placebo	IPT	+++	ATC	Sí	--++
Rodriguez Vega et al[112]	Combinada *vs* farmacoterapia	Narrativa	+++	ISRS	Sí	++sr+
Roth et al[113]	Combinada *vs* psicoterapia	Autocontrol	+++	ATC	Sí	----
Rush et al[114]	Psicoterapia *vs* farmacoterapia	TCC	+-+	ATC	Sí	--++
Rush y Watkins[115]	Combinada *vs* psicoterapia	TCC	+-+	Otra	No	--sr+
Salminen et al[116]	Psicoterapia *vs* farmacoterapia	DYN	-+-	ISRS	Sí	---+
Schiffer y Wineman[117]	Combinada *vs* psicoterapia + placebo	Tres tipos	---	ATC	Sí	----
Schramm et al[118]	Psicoterapia *vs* farmacoterapia	CBASP	+++	ISRS	Sí	+-++
Schulberg et al[119]	Psicoterapia *vs* farmacoterapia	IPT	+++	ATC	Sí	--++
Scott & Freeman[120]	Psicoterapia *vs* farmacoterapia	TCC	++-	ATC	Sí	-++-
	Psicoterapia *vs* farmacoterapia	SUP	---	ATC	Sí	-++-
Shamsaei et al[121]	Combinada *vs* psicoterapia *vs* farmacoterapia	TCC	---	ISRS	Sí	+-sr-
Sharp et al[122]	Psicoterapia *vs* farmacoterapia	SUP	-++	Otra	No	++sr+
Souza et al[123]	Combinada *vs* farmacoterapia	IPT	+++	Otra	No	++++
Stravynski et al[124]	Combinada *vs* psicoterapia	TCC	---	ATC	Sí	--+-
Targ et al[125]	Combinada *vs* psicoterapia + placebo	PST	--+	SSTI	Sí	--+-
Thompson et al[126]	Combinada *vs* psicoterapia *vs* farmacoterapia	TCC	+--	ATC	No	---+
Weissman et al[127]	Combinada *vs* psicoterapia *vs* farmacoterapia	IPT	+--	ATC	Sí	--+-
Wiles et al[128]	Combinada *vs* farmacoterapia	TCC	+-+	Otra	No	++sr+
Wiles et al[129]	Combinada *vs* farmacoterapia	TCC	+++	Otra	No	++sr+
Williams et al[130]	Psicoterapia *vs* farmacoterapia *vs* placebo	PST	++-	ISRS	Sí	++++
Wilson[131]	Combinada *vs* farmacoterapia *vs* place-bo *vs* psicoterapia + placebo	BAT	+--	ATC	Sí	--+-
Zisook et al[132]	Combinada *vs* psicoterapia + placebo	SUP	---	ISRS	Sí	--++
Zu et al[133]	Combinada *vs* psicoterapia *vs* farmacoterapia	TCC	-++	ISRS	Sí	+-+-

Riesgo de sesgo: + significa bajo riesgo, - significa riesgo alto o indeterminado, "sr" significa que solo se utilizó un instrumento autoadministrado.
ABT, psicoterapia conductual basada en la aceptación; BAT, psicoterapia de activación conductual; BMS, psicoterapia de cuerpo-mente-espíritu; CBASP, sistema de psicoterapia mediante análisis conductual cognitivo; TCC, terapia cognitivo conductual; CT, terapia cognitiva; DBT, terapia conductual dialéctica; DYN, terapia psicodinámica; EFT, terapia centrada en emociones; IPT, psicoterapia interpersonal; MBCT, terapia cognitiva basada en mindfulness; PST, psicoterapia de solución de problemas; REBT, psicoterapia conductual racional-emotiva; SEG, psicoterapia de grupo de apoyo-expresiva; SUP, psicoterapia de apoyo; ISRS, inhibidor selectivo de recaptación de serotonina; ATC, antidepresivo tricíclico.

Tabla 2 Descripción de los estudios incluidos y distribución de los potenciales modificadores de efecto

		Todos los estudios		Combinada *vs* psicoterapia		Combinada *vs* farmacoterapia		Psicoterapia *vs* farmacoterapia	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Pacientes									
Reclutamiento	Comunidad	35	34,7	9	40,9	14	29,2	21	36,8
	Clínica	47	46,5	11	50,0	28	58,3	26	45,6
	Otro	19	18,8	2	9,1	6	12,5	10	17,5
Grupo target	Adultos	75	74,3	17	77,3	33	68,8	46	80,7
	Grupo específico	26	25,7	5	22,7	15	31,3	11	19,3
Depresión crónica o resistente al tratamiento		13	12,9	3	13,6	11	22,9	5	8,8
Psicoterapia									
Tipo	TCC	48	47,5	12	54,5	21	43,8	31	54,4
	Otro	52	52,5	10	45,5	27	56,3	26	45,6
Formato	Individual	81	80,2	15	68,2	38	79,2	47	82,5
	De grupo/mixta	20	19,8	7	31,8	10	20,8	10	17,5
Optimizada		45	44,6	11	50,0	22	45,8	26	45,6
Farmacoterapia									
Tipo	ISRS	38	37,6	6	27,3	17	35,4	24	42,1
	ATC	26	25,7	11	50,0	11	22,9	15	26,3
	Otro	37	36,6	5	22,7	20	41,7	18	31,6
Optimizada		67	66,3	18	81,8	28	58,3	43	75,4
Características generales del estudio									
País	EEUU	53	52,5	14	63,6	23	47,9	29	50,9
	Europa	32	31,7	5	22,7	15	31,3	20	35,1
	Otro	16	15,8	3	13,6	10	20,8	8	14,0
Bajo riesgo de sesgo		28	27,7	5	22,7	17	35,4	13	22,8

TCC, terapia cognitivo conductual; ISRS, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; ATC, antidepresivo tricíclico

En la Tabla 1 se resumen las características seleccionadas de los estudios incluidos. En 12 estudios se analizaron dos tipos de psicoterapia como grupos separados; en un estudio se incluyeron dos tipos de farmacoterapia[62]; y en otro estudio el tratamiento se dividió en dos grupos con diferentes profesionales sanitarios (médicos generales o enfermeras)[105]. En total, se dispuso de 115 comparaciones en los estudios.

En la Tabla 2 se presentan las características agregadas de los estudios incluidos. En resumen, 47 estudios reclutaron pacientes exclusivamente de muestras clínicas, y en 75 se estudiaron adultos no seleccionados. En 13 estudios se estudiaron pacientes con depresión crónica o resistente al tratamiento. La TCC fue la utilizada más frecuentemente (48 estudios); se utilizó un formato individual de psicoterapia en 81 estudios; 45 estudios cumplieron los tres criterios de calidad. Los ISRS fueron los medicamentos utilizados con mayor frecuencia; la farmacoterapia se consideró adecuada en 67 estudios. El tiempo transcurrido desde el pre- hasta el post-test fluctuó de 4 a 36 semanas, estando la mayor parte de las comparaciones (78%) entre 8 a 16 semanas. En 36 de 51 estudios con la puntuación HAM-D inicial media, la gravedad de la depresión fue moderada.

En casi todos los estudios hubo un riesgo de sesgo de moderado a considerable. En un total de 48 estudios se reportó una generación de secuencia adecuada; en 40 se informó que la asignación a las condiciones se realizó por una tercera parte independiente; y en 81 se aplicó método ciego de los evaluadores o se utilizaron únicamente las variables autonotificadas. Se llevaron a cabo análisis por intención de tratar en 58 estudios. Veintitrés estudios cumplieron los cuatro criterios de calidad (28 cuando se evaluó la autonotificación como bajo riesgo de sesgo), 19 cumplieron tres criterios, otros 19 cumplieron dos criterios, y los 40 estudios restantes cumplieron uno o ninguno de los criterios.

Metaanálisis

En la tabla 3 se muestran los principales resultados de los metaanálisis en pares para las tasas de respuesta. El tratamiento combinado fue más eficaz que la psicoterapia sola (RR=1,25, IC 95%: 1,09-1,43) y que la farmacoterapia sola (RR=1,27; IC 95%: 1,12-1,43). La diferencia entre la psicoterapia sola y la farmacoterapia sola no fue significativa (RR=0,98; IC 95%: 0,91-1,06). La heterogeneidad fue baja a moderada en casi todas las comparaciones. En las comparaciones con más de 10 estudios, solo la heterogeneidad del tratamiento combinado vs farmacoterapia fue superior al 50%. La prueba de Egger fue significativa solo para el tratamiento combinado vs farmacoterapia (p=0,02) y para el tratamiento combinado vs psicoterapia más placebo (p=0,02).

Tabla 3 Resultados del metaanálisis en pares y en red

	Metaanálisis en pares						Metaanálisis en red	
	N	**RR**	**IC 95%**	**I^2**	**IC 95%**	**Egger**	**RR**	**IC 95%**
Respuesta								
Combinada *vs* psicoterapias	19	**1,25**	1,09-1,43	44	0-66	0,36	**1,27**	1,14-1,39
Combinada *vs* farmacoterapia	46	**1,27**	1,12-1,43	58	39-69	**0,02**	**1,25**	1,14-1,37
Combinada *vs* psicoterapia + placebo	10	1,19	0,95-1,52	39	0-69	**0,02**	**1,30**	1,06-1,59
Combinada *vs* placebo	4	1,15	0,73-1,79	60	0-84	0,39	**1,47**	1,20-1,75
Psicoterapia *vs* farmacoterapia	59	0,98	0,91-1,06	41	16-57	0,38	0,99	0,92-1,08
Psicoterapia *vs* psicoterapia + placebo	2	0,88	0,60-1,30	16	NA	NA	1,03	0,84-1,27
Psicoterapia *vs* placebo	8	1,20	0,93-1,59	46	0-74	0,67	1,16	0,98-1,39
Farmacoterapia *vs* psicoterapia + placebo	6	1,05	0,76-1,45	53	0-79	0,45	1,04	0,85-1,27
Farmacoterapia *vs* placebo	12	**1,25**	1,09-1,45	0	0-50	0,68	1,18	0,99-1,39
Psicoterapia + placebo *vs* placebo	4	1,00	0,76-1,30	0	0-68	0,29	0,88	0,69-1,12
Remisión								
Combinada *vs* psicoterapia	15	**1,20**	1,02-1,41	25	0-59	0,76	**1,22**	1,08-1,39
Combinada *vs* farmacoterapia	25	**1,28**	1,10-1,52	57	27-72	0,22	**1,23**	1,09-1,39
Combinada *vs* psicoterapia + placebo	6	1,18	0,71-1,92	67	0-84	0,79	1,09	0,82-1,45
Combinada *vs* placebo	2	**1,52**	1,02-2,22	0	NA	NA	**1,59**	1,27-2,00
Psicoterapia *vs* farmacoterapia	47	1,01	0,93-1,10	29	0-50	0,90	1,01	0,93-1,10
Psicoterapia *vs* psicoterapia + placebo	1	0,66	0,40-1,05	NA	NA	NA	0,89	0,67-1,19
Psicoterapia *vs* placebo	7	**1,37**	1,05-1,79	41	0-74	**0,03**	**1,30**	1,05-1,59
Farmacoterapia *vs* psicoterapia + placebo	4	0,81	0,32-2,04	84	47-92	0,42	0,89	0,67-1,19
Farmacoterapia *vs* placebo	9	**1,33**	1,10-1,64	22	0-64	**0,04**	**1,28**	1,05-1,59
Psicoterapia + placebo *vs* placebo	2	1,25	0,76-2,04	0	NA	NA	0,69	0,49-0,96
Aceptabilidad								
Combinada *vs* psicoterapia	18	1,08	0,92-1,28	0	0-44	0,99	1,06	0,89-1,26
Combinada *vs* farmacoterapia	41	**1,29**	1,13-1,47	0	0-33	0,74	**1,23**	1,05-1,45
Combinada *vs* psicoterapia + placebo	9	0,96	0,59-1,58	18	0-62	0,50	0,98	0,66-1,46
Combinada *vs* placebo	4	1,35	0,56-3,27	24	0-75	0,12	1,25	0,94-1,66
Psicoterapia *vs* farmacoterapia	58	**1,16**	1,02-1,31	28	0-48	0,04	**1,17**	1,02-1,32
Psicoterapia *vs* psicoterapia + placebo	2	0,54	0,13-2,36	36	NA	NA	0,93	0,62-1,38
Psicoterapia *vs* placebo	8	1,34	0,86-2,09	62	0-81	0,15	1,18	0,91-1,53
Farmacoterapia *vs* psicoterapia + placebo	7	0,72	0,43-1,21	27	0-69	0,67	0,77	0,50-1,19
Farmacoterapia *vs* placebo	12	0,98	0,72-1,33	40	0-68	0,38	1,02	0,79-1,30
Psicoterapia + placebo *vs* placebo	4	1,06	0,57-1,95	0	0-68	0,31	0,79	0,51-1,21
Diferencia de medias estandarizada (DME)	**N**	**DME**	**IC 95%**	**I^2**	**IC 95%**	**Egger**	**DME**	**IC 95%**
Combinada *vs* psicoterapia	19	0,15	–0,05 a 0,35	69	45-79	0,05	**0,30**	0,14-0,45
Combinada *vs* farmacoterapia	41	**0,37**	0,23-0,53	68	54-76	**0,03**	**0,33**	0,20-0,47
Combinada *vs* psicoterapia + placebo	7	0,07	–0,20 a 0,34	12	0-63	0,61	0,16	–0,18 a 0,49
Combinada *vs* placebo	2	0,08	–0,40 a 0,55	0	NA	NA	**0,43**	0,10-0,76
Psicoterapia *vs* farmacoterapia	50	0,00	–0,13 a 0,12	68	55-75	**0,03**	0,04	–0,09 a 0,16
Psicoterapia *vs* psicoterapia + placebo	2	–0,19	–0,57 a 0,18	0	NA	NA	–0,14	–0,49 a 0,21
Psicoterapia *vs* placebo	4	0,19	–0,37 a 0,75	82	34-91	0,89	0,13	–0,19 a 0,45

Tabla 3 Resultados del metaanálisis en pares y en red *(continuación)*

	Metaanálisis en pares						Metaanálisis en red	
	N	**RR**	**IC 95%**	**I^2**	**IC 95%**	**Egger**	**RR**	**IC 95%**
Farmacoterapia vs psicoterapia + placebo	4	–0,24	–0,58 a 0,10	16	0-73	0,76	–0,18	–0,52 a 0,16
Farmacoterapia vs placebo	6	0,19	–0,13 a 0,50	48	0-77	0,84	0,10	–0,22 a 0,41
Psicoterapia + placebo vs placebo	2	–0,11	–0,59 a 0,38	0	NA	NA	–0,27	–0,71 a 0,16

RR, riesgo relativo; NA, no disponible
Los resultados significativos se resaltan en negrita

La red para las tasas de respuesta se representa gráficamente en la Figura 2. Los resultados principales de los metaanálisis en red se presentan en la Tabla 3. El tratamiento combinado fue superior a psicoterapia sola o farmacoterapia sola en lo que respecta a la respuesta (RR=1,27; IC 95%: 1,14-1,39; y RR=1,25; IC 95%: 1,14-1,37, respectivamente), remisión (RR=1,22; IC 95%: 1,08-1,39; y RR=1,23; IC 95%: 1,09-1,39) y DME (0,30; IC 95%: 0,14-0,45; y 0,33; IC 95%:0,20-0,47). No se observó diferencia significativa entre la psicoterapia sola y la farmacoterapia sola en lo referente a respuesta (RR=0,99; IC 95%: 0,92-1.08), remisión (RR=1,01; 0,93-1,10) y DME (RR=0,04; IC 95%: -0,09 a 0,16). La aceptabilidad fue significativamente mejor para el tratamiento combinado en comparación con la farmacoterapia (RR=1,23; IC 95%: 1,05-1,45), así como para la psicoterapia en comparación con la farmacoterapia (RR=1,17; IC 95%: 1,02-1,32).

En los relativamente escasos estudios relevantes que se incluyeron en el metaanálisis en red, la tasa de respuesta fue significativamente más alta para el tratamiento combinado que para la psicoterapia más placebo en pastilla (RR=1,30; IC 95%: 1,06-1,59); y para el tratamiento combinado en comparación con placebo en pastilla (RR=1,47; IC 95%: 1,20-1,75). La tasa de remisión fue significativamente más alta para el tratamiento combinado en comparación con placebo en pastilla (RR=1,59; IC 95%: 1,27-2,00). El tratamiento combinado también dio lugar a una DME significativamente más alta que el placebo en pastilla (RR=0,43; IC 95%: 0,10-0,76).

La consistencia de la red se analizó utilizando el enfoque específico de circuito. No se observaron factores de incongruencia significativos, aunque esto no puede considerarse como evidencia de falta de inconsistencia, debido a la baja potencia en algunos de los circuitos, sobre todo cuando existía heterogeneidad considerable en comparaciones en pares. El modelo de interacción de diseño por tratamiento no indicó inconsistencia global en la red (X^2=10,51; df=10, p para la hipótesis nula de consistencia en la red: 0,40).

En el análisis SUCRA, el tratamiento combinado fue claramente mejor para respuesta (99,9), remisión (93,0) y DME (95,6), así como para aceptabilidad (78,7). La psicoterapia fue mejor que la farmacoterapia en cuanto a remisión (45,0 vs 40,8), DME (43,5 vs 29,1) y aceptabilidad (63,2 vs 17,4), mientras que la farmacoterapia fue mejor que la psicoterapia para la respuesta (54,2 vs 49,6).

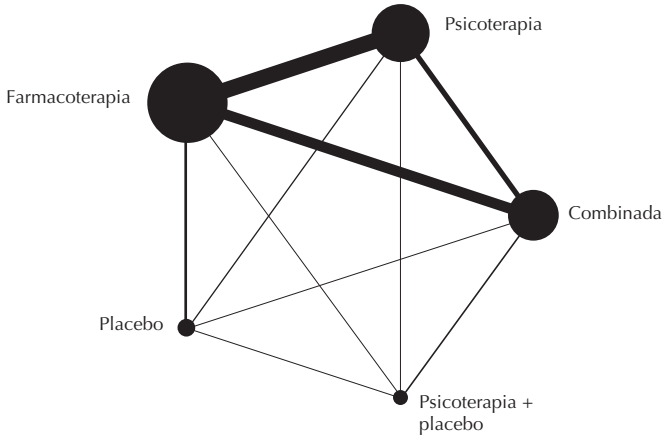

Figura 2 Gráfico sobre la respuesta a la psicoterapia, farmacoterapia, combinación de psicoterapia y farmacoterapia, combinación de psicoterapia y placebo, y placebo aislado en la depresión. El grosor de los nodos y líneas conectoras está ponderado en función del número de participantes y comparaciones.

Análisis adicionales

En la Tabla 4 se presentan los resultados de análisis de sensibilidad. Los criterios principales de valoración fueron equivalentes en todos los análisis, siendo el tratamiento combinado superior a la psicoterapia o farmacoterapia por separado, y sin diferencia significativa entre psicoterapia y farmacoterapia.

Llevamos a cabo metaanálisis en pares y en red por separado limitados a estudios sobre depresión crónica o resistente al tratamiento (solo para respuesta), y los resultados se presentan en la Tabla 5. Aunque el número de estudios fue relativamente pequeño, los hallazgos fueron equivalentes a los análisis principales, observándose efectos superiores para el tratamiento combinado vs psicoterapia o farmacoterapia aislada (RR=1,59; IC 95%: 1,23-2,04; y RR=1,39; IC 95%: 1,15-1,67), y efectos equivalentes para psicoterapia y farmacoterapia (RR=0,87; IC 95%: 0,68-1,10).

En el análisis de meta regresión que incluyó los estudios que comunicaron la gravedad inicial de la depresión en la escala HAM-D, esta gravedad no se asoció a una tasa de respuesta en el tratamiento combinado vs la comparación con psicoterapia (coeficiente=-0,2; EE=0,2; p=0,29) o en la comparación del tratamiento combinado vs farmacoterapia (coeficiente=-0,02; EE=0,2; p=0,13).

Tabla 4 Resultados del análisis de sensibilidad (todos con respuesta como resultado)

	Metaanálisis en pares						Metaanálisis en red		
	N	RR	IC 95%	I^2	IC 95%	Egger	RR	IC 95%	X^2 (df), p
Farmacoterapia optimizada									
Combinada *vs* psicoterapia	15	**1,27**	1,08-1,49	53	0-73	0,38	**1,20**	1,08-1,35	1,20 (3), 0,75
Combinada vs farmacoterapia	25	**1,16**	1,02-1,33	52	15-68	0,91	**1,19**	1,06-1,33	
Psicoterapia vs farmacoterapia	45	0,99	0,91-1,08	44	14-60	0,75	0,99	0,91-1,08	
Psicoterapia optimizada									
Combinada *vs* psicoterapia	9	**1,33**	1,18-1,52	14	0-60	0,42	**1,25**	**1,08-1,47**	0,47 (3), 0,93
Combinada vs farmacoterapia	19	**1,27**	1,06-1,49	72	53-81	0,33	**1,27**	**1,10-1,45**	
Psicoterapia vs farmacoterapia	30	1,00	0,90-1,11	49	15-66	0,44	1,00	0,89-1,12	
Bajo riesgo de sesgo (autoinforme evaluado como bajo riesgo)									
Combinada *vs* psicoterapia	6	1,33	0,98-1,79	49	0-78	0,24	**1,45**	1,16-1,82	1,06 (3), 0,79
Combinada vs farmacoterapia	17	**1,32**	1,02-1,67	70	45-80	0,88	**1,27**	1,05-1,54	
Psicoterapia vs farmacoterapia	16	0,87	0,76-0,99	41	0-66	0,08	0,87	0,74-1,03	
Bajo riesgo de sesgo (autonotificadas evaluadas como alto riesgo)									
Combinada *vs* psicoterapia	5	**1,52**	1,32-1,75	0	0-64	0,59	**1,43**	1,15-1,79	0,02 (3), 1,00
Combinada vs farmacoterapia	13	1,27	0,96-1,67	70	39-81	0,87	**1,23**	1,02-1,49	
Psicoterapia vs farmacoterapia	14	0,88	0,79-1,00	30	0-62	**0,04**	0,86	0,74-1,01	
Excluido el control con placebo									
Combinada *vs* psicoterapia	16	**1,28**	1,10-1,49	50	0-70	0,56	**1,32**	1,18-1,47	0,66 (3), 0,88
Combinada vs farmacoterapia	39	**1,30**	1,15-1,47	58	37-70	**0,02**	**1,27**	1,15-1,41	
Psicoterapia vs farmacoterapia	48	0,94	0,87-1,03	40	10-57	0,68	0,96	0,88-1,05	
Una medición de efecto por estudio									
Combinada *vs* psicoterapia	19	**1,25**	1,09-1,43	46	0-67	0,40	**1,25**	1,12-1,39	0,27 (3), 0,97
Combinada vs farmacoterapia	43	**1,27**	1,12-1,43	61	43-71	**0,02**	**1,25**	1,14-1,37	
Psicoterapia vs farmacoterapia	50	0,99	0,90-1,08	50	26-63	0,45	1,00	0,92-1,09	

RR, riesgo relativo
Los resultados significativos se resaltan en negrita

También llevamos a cabo metaanálisis en red por separado para depresión leve, moderada y grave (Tabla 5). En la depresión grave, el tratamiento combinado fue más eficaz que la farmacoterapia sola (RR=1,45; IC 95%: 1,10-1,89), mientras que solo hubo dos comparaciones de tratamiento combinado con psicoterapia sola. En la depresión moderada, el tratamiento combinado fue más eficaz que la psicoterapia o la farmacoterapia sola (RR=1,19; IC 95%: 1,05-1,37; y RR=1,23; IC 95%; 1,09-1,41), y no hubo diferencia significativa entre psicoterapia y farmacoterapia (RR=1,03; IC 95%: 0,94-1,14). Lamentablemente, se realizaron muy pocos estudios en pacientes con depresión leve.

En el análisis de meta regresión multivariable realizado para examinar posibles fuentes de heterogeneidad, considerando la respuesta como variable y los tres nodos principales (tratamiento combinado, psicoterapia y farmacoterapia), solo un factor predictor resultó significativo ("Otra" farmacoterapia frente a ISRS: coeficiente=-0,55; EE=0,22; p=0,01).

Efectos a largo plazo

Calculamos la tasa de respuesta en los estudios que informaron resultados en el seguimiento de 6 a 12 meses. Los metaanálisis en pares indicaron que el tratamiento combinado era más eficaz que la farmacoterapia a los 6-12 meses de seguimiento (RR=0,71; IC 95%: 0,60-0,84). Las otras dos comparaciones no

Tabla 5 Resultados del análisis enfocado en la depresión crónica/resistente al tratamiento y leve/moderada/grave (todos con respuesta como resultado)

	Metaanálisis en pares						Metaanálisis en red		
	N	RR	IC 95%	I^2	IC 95%	Egger	RR	IC 95%	X^2 (df), p
Depresión crónica o resistente al tratamiento									
Combinada *vs* psicoterapia	3	**1,45**	1,16-1,79	55	0-86	1,00	**1,59**	1,23-2,04	2,47 (2), 0,29
Combinada vs farmacoterapia	10	**1,41**	1,12-1,75	73	41-84	0,37	**1,39**	1,15-1,67	
Psicoterapia vs farmacoterapia	6	0,84	0,70-1,00	25	0-70	0,37	0,87	0,68-1,10	
Depresión grave									
Combinada *vs* psicoterapia	2	1,35	0,85-2,17	65	NA	NA	1,33	0,91-1,92	0,66 (3), 0,88
Combinada vs farmacoterapia	6	**1,45**	1,14-1,82	35	0-73	0,80	**1,45**	1,10-1,89	
Psicoterapia vs farmacoterapia	4	1,18	0,70-1,96	54	0-83	0,33	1,09	0,72-1,64	
Depresión moderada									
Combinada *vs* psicoterapia	11	1,14	0,99-1,30	0	0-51	0,30	**1,19**	1,05-1,37	0,48(30), 0,92
Combinada vs farmacoterapia	18	**1,28**	1,10-1,47	34	0-62	0,03	**1,23**	1,09-1,41	
Psicoterapia vs farmacoterapia	32	1,02	0,93-1,12	23	0-50	0,35	1,03	0,94-1,14	
Depresión leve									
Combinada *vs* psicoterapia	1	1,39	0,65-2,94	0	NA	NA	0,97	0,52-1,82	0,89(1), 0,35
Combinada vs farmacoterapia	1	0,85	0,56-1,30	0	NA	NA	1,04	0,57-1,89	
Psicoterapia vs farmacoterapia	5	1,14	0,77-1,69	52	0-81	0,79	1,08	0,75-1,54	

RR, riesgo relativo; NA, no disponible
Los resultados significativos se resaltan en negrita

mostraron diferencias significativas. Sin embargo, el metaanálisis en red indicó que el tratamiento combinado no solo fue más eficaz que la farmacoterapia (RR=0,72; IC 95%: 0,62-0,83) sino también que la psicoterapia (RR=0,84; IC 95%: 0,71-0,99), y que la psicoterapia fue más eficaz que la farmacoterapia (RR=0,85; IC 95%: 0,74-0,98).

El modelo de interacción de diseño por tratamiento no indicó inconsistencia global en la red (X^2=0,12; df=3; p para la hipótesis nula de la consistencia en la red: 0,99). Dado que el tiempo de seguimiento varió entre 6 y 12 meses, llevamos a cabo un análisis de meta regresión para analizar si el tiempo transcurrido hasta el seguimiento se relacionaba con la variable, pero no se encontró asociación (todos los valores de p>0,32).

DISCUSIÓN

En este metaanálisis en red, evaluamos datos comparativos de 101 estudios aleatorizados y encontramos que el tratamiento combinado fue más eficaz que la psicoterapia o farmacoterapia aisladas en el tratamiento de la depresión del adulto, y que no hubo diferencias significativas entre psicoterapia y farmacoterapia.

También observamos que la aceptabilidad, definida en función del abandono del estudio por cualquier motivo, fue superior en el tratamiento combinado que en la farmacoterapia sola, y en la psicoterapia que en la farmacoterapia. La aceptabilidad de los antidepresivos puede ser más baja debido a sus efectos secundarios o porque muchos pacientes prefieren psicoterapia a farmacoterapia[134]. En consecuencia, el tratamiento combinado es la mejor opción para tratar la depresión en lo que respecta a eficacia y aceptabilidad; y, desde la perspectiva de la aceptabilidad, la farmacoterapia aislada puede no ser óptima.

Una gran parte de los estudios se dirigieron a poblaciones de pacientes con depresión moderada. Sin embargo, esto debe considerarse con prudencia. Utilizamos puntuaciones de depresión promedio por estudio, lo que significa que dentro de cada estudio la gravedad de la depresión todavía podía fluctuar de leve a grave. En estudios relativamente escasos sobre la depresión grave, también observamos que el tratamiento combinado fue más eficaz que la farmacoterapia. Lamentablemente, solo en dos estudios se analizó el tratamiento combinado vs psicoterapia aislada en pacientes con depresión grave, de manera que no podemos confirmar que el tratamiento combinado sea superior para estas personas. El metaanálisis de datos de pacientes individuales sugiere que la gravedad de la depresión al inicio no modera la eficacia de la TCC frente al tratamiento antidepresivo[135], ni de la TCC con respecto al placebo en pastilla[136]. Esto respalda la tesis de que el tratamiento combinado debería ser la primera opción en depresión moderada y tal vez también grave. Lamentablemente, fueron muy pocos los estudios en pacientes con trastornos depresivos leves para llegar a ninguna conclusión sobre los efectos relativos del tratamiento combinado, la psicoterapia y la farmacoterapia.

Hay evidencia que sugiere que una proporción importante de pacientes con depresión reciben medicamentos psicoactivos sin psicoterapia[137,138]. Los resultados de nuestro metaanálisis señalan que esta opción probablemente no es la óptima en lo que respecta a la calidad de la atención. Aunque los efectos de la psicoterapia y la farmacoterapia son equivalentes, y los pacientes individuales pueden tener diferentes situaciones clínicas y preferencias específicas, la psicoterapia es en promedio más aceptable que la farmacoterapia aislada. Los resultados de este trabajo demuestran claramente que el tratamiento combinado es la mejor opción en depresión moderada, y en la práctica clínica habría que considerar la psicoterapia como primera opción cuando solo se ofrezca un tratamiento al paciente. El National Health Service en Reino Unido y otros sistemas de asistencia sanitaria en el mundo, incluidos los países con bajos y medianos ingresos[139], deberían adoptar un modelo acorde e invertir más recursos en intervenciones no farmacológicas para la depresión.

En la vida real, diferentes profesionales clínicos, a veces incluso en diferentes clínicas, recomiendan farmacoterapia y psicoterapia, mientras que la medicación antidepresiva por lo general se prescribe en atención primaria, y la psicoterapia se utiliza en la atención de segundo nivel o en ámbitos extrahospitalarios. Además, la financiación de los servicios varía en los diferentes países, con diferentes estructuras para medicación y psicoterapia. Esto puede complicar la utilización de tratamientos combinados. Desde esta perspectiva, la atención colaborativa ofrece buenas oportunidades para la difusión de los tratamientos combinados[140].

En la mayoría de los estudios incluidos en este metaanálisis, se administró psicoterapia a nivel individual. Solo en un número escaso de estudios se analizaron las psicoterapias de grupo, y en ninguno de los estudios se utilizó autoayuda guiada o psicoterapias basadas en internet. Se sabe por otra investigación que las psicoterapias se pueden administrar eficazmente en diferentes formatos, como en grupo, por teléfono, a través de autoayuda guiada y vía internet[141,142]. No hay indicios de que el formato de tratamiento se asocie a diferentes efectos de la psicoterapia, siempre y cuando por lo menos algún profesional brinde cierto apoyo personal. Sería útil explorar más a fondo dichos formatos de terapias en tratamiento combinado, pues requieren menos recursos y a menudo son más fáciles de implementar que las psicoterapias intensivas individuales. Esto podría facilitar el uso de tratamientos combinados en la práctica clínica.

También observamos que el tratamiento combinado era superior a la psicoterapia y la farmacoterapia aisladas en la depresión crónica o resistente al tratamiento. Esto ha de considerarse con cautela, pues combinamos todos los estudios de depresión crónica y resistente al tratamiento en un grupo, y pudimos haber pasado por alto resultados específicos para ambas entidades. Sin embargo, este hallazgo es importante desde una perspectiva clínica e indica que se debe priorizar el tratamiento combinado también en este grupo problemático.

Cabe hacer notar que hubo alguna variabilidad entre los estudios incluidos en lo que respecta a la calidad de la farmacoterapia administrada, la calidad de la psicoterapia y/o la calidad de diseño y ejecución del estudio. Sin embargo, todos los análisis de sensibilidad limitados a los estudios de farmacoterapia optimizada, psicoterapia optimizada o con bajo riesgo de sesgo, ofrecieron resultados muy similares. Por tanto, consideramos que nuestras conclusiones sobre los valores relativos de los tres tratamientos están fundadas.

Lamentablemente, todavía se desconocen los efectos a largo plazo de los tratamientos. Calculamos tasas de respuesta para estudios que notificaban resultados a los 6 meses o más de seguimiento. Los únicos tres estudios que notificaron datos de resultados transcurridos más de 12 meses fueron excluidos de los análisis. Los estudios restantes todavía resultaban heterogéneos en cuanto a la continuación del tratamiento: en casi todos los estudios no se administró psicoterapia durante el seguimiento, mientras que se continuó con la farmacoterapia durante todo el periodo de seguimiento en algunos estudios, y en otros se redujo gradualmente en algún momento durante el seguimiento. Otros estudios fueron completamente naturalistas. Los resultados indican que, de 6 a 12 meses después de iniciar el tratamiento, el tratamiento combinado es más eficaz que la psicoterapia o la farmacoterapia aisladas, y la psicoterapia es más eficaz que la farmacoterapia. Sin embargo, estos hallazgos deberían considerarse como preliminares, pues los estudios variaron ampliamente en lo que respecta a lo que ocurrió durante el seguimiento. El hallazgo de que la psicoterapia puede ser más eficaz que la farmacoterapia a largo plazo es consistente con estudios metaanalíticos previos[143], y también se ha establecido con anterioridad que el tratamiento combinado puede ser más eficaz que la farmacoterapia sola[14]. No obstante, los resultados de los análisis deberían considerarse con prudencia. Sin duda se necesita investigación adicional sobre los efectos a largo plazo de los tratamientos para la depresión.

En muy pocos estudios se han comparado los efectos del tratamiento combinado con placebo. Esto es lamentable, pues una comparación con placebo permitiría estimar mejor los efectos reales del tratamiento combinado. Investigación metaanalítica previa señaló que los efectos del tratamiento combinado en depresión y ansiedad son la suma de los efectos de la psicoterapia y la farmacoterapia[11]. Estos hallazgos fueron muy preliminares, debido a los amplios intervalos de confianza que se encontraron en torno a las magnitudes de efecto. Sin embargo, indican que los efectos de la psicoterapia y la farmacoterapia pueden ser independientes entre sí, y se pueden aplicar por separado. Lamentablemente, en el presente metaanálisis no se encontraron suficientes estudios para confirmar o descartar este hallazgo.

También encontramos solo un número escaso de estudios en que se compara la combinación de psicoterapia y farmacoterapia con la combinación de psicoterapia y placebo. Esta comparación permite analizar la contribución de la medicación a los efectos del tratamiento combinado. Un metaanálisis en pares previo indicó que la medicación contribuía a los efectos del tratamiento combinado en una pequeña proporción[144]. Por otra parte, la comparación de psicoterapia más placebo con psicoterapia aislada permitiría estimar el impacto de la psicoterapia adicional al efecto placebo.

Este estudio tiene varias fortalezas, pero también algunas limitaciones. El número de estudios fue demasiado pequeño en submuestras específicas, por ejemplo en la depresión grave o leve. Asimismo, la mayoría de estudios tuvieron por lo menos un dominio con alto riesgo de sesgo. Finalmente, investigaciones previas han indicado que puede haber algunas diferencias en eficacia y aceptabilidad entre tipos específicos de medicamentos[6]. En nuestro metaanálisis en red, combinamos todos los antidepresivos en un nodo, y no se dispuso de suficientes estudios con diferentes medicamentos para analizar esto con detalle.

En conclusión, el tratamiento combinado es más eficaz que la psicoterapia o la farmacoterapia aislada en el tratamiento de la depresión moderada a corto plazo, y no hay diferencias sig-

nificativas entre psicoterapia y farmacoterapia. Esto también es aplicable en la depresión crónica y en la resistente al tratamiento, y probablemente también en la depresión grave. La aceptabilidad es significativamente mejor en el tratamiento combinado y en la psicoterapia, en comparación con la farmacoterapia. Estos hallazgos indican que las guías clínicas deberían recomendar tratamiento combinado como primera opción en el tratamiento de la depresión y, debido a la mayor aceptabilidad, se puede recomendar la psicoterapia antes que la farmacoterapia, en función de las preferencias de los pacientes.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio fue financiado parcialmente por el National Institute for Health Research (NIHR) Oxford Health Biomedical Research Centre, beca BRC-1215-20005 (para A. Cipriani). A. Cipriani también fue financiado por la NIHR Oxford Cognitive Health Clinical Research Facility y por una NIHR Research Professorship (beca RP-2017-08-ST2-006). Los puntos de vista expresados en el artículo son de los autores y no necesariamente los del UK National Health Service, el NIHR o el UK Department of Health.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jorm AF, Patten SB, Brugha TS et al. eased provision of treatment reduced the prevalence of common mental disorders? Review of the evidence from four countries. World Psychiatry 2017;16:90-9.
2. 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.
3. Docherty M, Shaw K, Goulding L et al. Evidence-based guideline implementation in low and middle income countries: lessons for mental health care. Int J Ment Health Syst 2017;11:8.
4. Cipriani A, Tomlinson A. Providing the most appropriate care to our individual patients. Evid Based Ment Health 2019;22:1-2.
5. Cuijpers P, Karyotaki E, Reijnders M et al. Who benefits from psychotherapies for adult depression? A meta-analytic update of the evidence. Cogn Behav Ther 2018;47:91-106.
6. 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.
7. Barth J, Munder T, Gerger H et al. Comparative efficacy of seven psychotherapeutic interventions for depressed patients: a network meta-analysis. PLoS Med 2013;10:e1001454.
8. Cuijpers P, van Straten A, Andersson G et al. Psychotherapy for depression in adults: a meta-analysis of comparative outcome studies. J Consult Clin Psychol 2008;76:909-22.
9. Cuijpers P, Karyotaki E, Andersson G et al. The effects of blinding on the outcomes of psychotherapy and pharmacotherapy for adult depression: a metaanalysis. Eur Psychiatry 2015;30:685-93.
10. Cristea IA, Gentili C, Pietrini P et al. Sponsorship bias in the comparative efficacy of psychotherapy and pharmacotherapy for adult depression: a metaanalysis. Br J Psychiatry 2017;210:16-23.
11. Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole SL et al. Adding psychotherapy to antidepressant medication in depression and anxiety disorders: a meta-analysis. World Psychiatry 2014;13:56-67.
12. Ijaz S, Davies P, Williams CJ et al. Psychological therapies for treatment-resistant depression in adults. Cochrane Database Syst Rev 2018;5: CD010558.
13. Tolin DF. Can cognitive behavioral therapy for anxiety and depression be improved with pharmacotherapy? A meta-analysis. Psychiatr Clin North Am 2017;40:715-38.
14. Karyotaki E, Smit Y, Holdt Henningsen K et al. Combining pharmacotherapy and psychotherapy or monotherapy for major depression? A meta-analysis on the long-term effects. J Affect Disord 2016;194:144-52.
15. Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole SL et al. The efficacy of psychotherapy and pharmacotherapy in treating depressive and anxiety disorders: a meta-analysis of direct comparisons. World Psychiatry 2013;12:137-48.
16. Mavridis D, Giannatsi M, Cipriani A et al. A primer on network meta-analysis with emphasis on mental health. Evid Based Ment Health 2015;18:40-6.
17. Cuijpers P, Karyotaki E. A meta-analytic database of randomised trials on psychotherapies for depression. https://osf.io/825c6/.
18. Campbell LF, Norcross JC, Vasquez MJ et al. Recognition of psychotherapy effectiveness: the APA resolution. Psychotherapy 2013;50:98-101.
19. Higgins JPT, Green S (eds). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0. www.handbook.cochrane.org.
20. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2011;343: d5928.
21. Chambless DL, Hollon SD. Defining empirically supported therapies. J Consult Clin Psychol 1998;66:7-18.
22. 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.
23. Furukawa TA, Cipriani A, Barbui C et al. Imputing response rates from means and standard deviations in meta-analyses. Psychopharmacology 2005;20:49-52.
24. Orsini N, Bottai M, Higgins J et al. Heterogi: Stata module to quantify heterogeneity in a meta-analysis. https://ideas.repec.org/c/boc/bocode/s449201.html.
25. Egger M, Smith GD, Schneider M et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. BMJ 1997;315:629.
26. Hutton B, Wolfe D, Moher D et al. Reporting guidance considerations from a statistical perspective: overview of tools to enhance the rigour of reporting of randomised trials and systematic reviews. Evid Based Ment Health 2017;20:46-52.
27. Salanti G, Higgins JP, Ades AE et al. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Meth Med Res 2008;17:279-301.
28. Salanti G. Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. Res Synth Meth 2012;3:80-97.
29. Chaimani A, Higgins JP, Mavridis D et al. Graphical tools for network metaanalysis in STATA. PLoS One 2013;8:e76654.
30. Higgins JPT, Jackson D, Barrett JK et al. Consistency and inconsistency in network meta-analysis: concepts and models for multi-arm studies. Res Synth Meth 2012;3:98-110.
31. Hamilton M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960;23:56-62.
32. Zimmerman M, Martinez JH, Young D et al. Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scale. J Affect Disord 2013;150:384-8.
33. Ahmadpanah M, Nazaribadie M, Aghaei E et al. Influence of adjuvant detached mindfulness and stress management training compared to pharmacologic treatment in primiparae with postpartum depression. J Health Psychol 2016;21:1216-27.
34. Altamura M, Iuso S, Terrone G et al. Comparing interpersonal counseling and antidepressant treatment in primary care patients with anxious and nonanxious major depression disorder: a randomized control trial. Clin Neuropsychiatr 2017;14:257-62.
35. Appleby L, Warner R, Whitton A et al. A controlled study of fluoxetine and cognitive-behavioural counselling in the treatment of postnatal depression. BMJ 1997;314:932-6.
36. Ashouri A, Atef-Vahid MK, Gharaee B et al. Effectiveness of meta-cognitive and cognitive-behavioral therapy in patients with major depressive disorder. Iran J Psychiatry Behav Sci 2013;7:24-34.
37. Barber JP, Barrett MS, Gallop R et al. Short-term dynamic psychotherapy versus pharmacotherapy for major depressive disorder: a randomized, placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry 2012;73:66-73.
38. Barrett JE, Williams JW Jr, Oxman TE et al. Treatment of dysthymia and minor depression in primary care: a randomized trial in patients aged 18 to 59 years. J Fam Pract 2001;50:405-12.
39. Beck AT, Hollon SD, Young JE et al. Treatment of depression with cognitive therapy and amitriptyline. Arch Gen Psychiatry 1985;42:142-8.
40. Bedi N, Chilvers C, Churchill R et al. Assessing effectiveness of treatment of depression in primary care. Partially randomised preference trial. Br J Psychiatry 2000;177:312-8.
41. Bellack AS, Hersen M, Himmelhoch J. Social skills training compared with pharmacotherapy and psychotherapy in the treatment of unipolar depression. Am J Psychiatry 1981;138:1562-7.

42. Bellino S, Zizza M, Rinaldi C et al. Combined therapy of major depression with concomitant borderline personality disorder: comparison of interpersonal and cognitive psychotherapy. Can J Psychiatry 2007;52:718-25.
43. Blackburn IM, Bishop S, Glen AIM. The efficacy of cognitive therapy in depression: a treatment trial using cognitive therapy and pharmacotherapy, each alone and in combination. Br J Psychiatry 1981;139:181-9.
44. Blackburn IM, Moore RG. Controlled acute and follow-up trial of cognitive therapy and pharmacotherapy in out-patients with recurrent depression. Br J Psychiatry 1997;171:328-34.
45. Bloch M, Meiboom H, Lorberblatt M et al. The effect of sertraline add-on to brief dynamic psychotherapy for the treatment of postpartum depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychiatry 2012;73:235-41.
46. Blom K, Jernelöv S, Kraepelien M et al. Internet treatment addressing either insomnia or depression, for patients with both diagnoses: a randomized trial. Sleep 2015;38:267-77.
47. Browne G, Steiner M, Roberts J et al. Sertraline and/or interpersonal psychotherapy for patients with dysthymic disorder in primary care: 6-month comparison with longitudinal 2-year follow-up of effectiveness and costs. J Affect Disord 2002;68:317-30.
48. Burnand Y, Andreoli A, Kolatte E et al. Psychodynamic psychotherapy and clomipramine in the treatment of major depression. Psychiatr Serv 2002; 53:585-90.
49. Chibanda D, Shetty AK, Tshimanga M et al. Group problem-solving therapy for postnatal depression among HIV-positive and HIV-negative mothers in Zimbabwe. J Int Assoc Prov AIDS Care 2014;13:335-41.
50. Corruble E, Swartz HA, Bottai T et al. Telephone-administered psychotherapy in combination with antidepressant medication for the acute treatment of major depressive disorder. J Affect Disord 2016;190:6-11.
51. Covi L, Lipman RS. Cognitive behavioral group psychotherapy combined with imipramine in major depression. Psychopharmacol Bull 1987;23:173-6.
52. David D, Szentagotai A, Lupu V et al. Rational emotive behavior therapy, cognitive therapy, and medication in the treatment of major depressive disorder: a randomized clinical trial, posttreatment outcomes, and six-month follow-up. J Clin Psychol 2008;64:728-46.
53. de Jonghe F, Kool S, van Aalst G et al. Combining psychotherapy and antidepressants in the treatment of depression. J Affect Disord 2001;64:217-29.
54. de Jonghe F, Hendricksen M, van Aalst G et al. Psychotherapy alone and combined with pharmacotherapy in the treatment of depression. Br J Psychiatry 2004;185:37-45.
55. de Mello MF, Myczcowisk LM, Menezes PR. A randomized controlled trial comparing moclobemide and moclobemide plus interpersonal psychotherapy in the treatment of dysthymic disorder. J Psychother Pract Res 2001; 10:117-23.
56. Dekker JJ, Koelen JA, Van HL et al. Speed of action: the relative efficacy of short psychodynamic supportive psychotherapy and pharmacotherapy in the first 8 weeks of a treatment algorithm for depression. J Affect Disord 2008;109:183-8.
57. Denton WH, Wittenborn AK, Golden RN. Augmenting antidepressant medication treatment of depressed women with emotionally focused therapy for couples: a randomized pilot study. J Mar Fam Ther 2012;38(Suppl.1):23-38.
58. DeRubeis RJ, Hollon SD, Amsterdam JD et al. Cognitive therapy vs medications in the treatment of moderate to severe depression. Arch Gen Psychiatry 2005;62:409-16.
59. Dimidjian S, Hollon SD, Dobson KS et al. Randomized trial of behavioral activation, cognitive therapy, and antidepressant medication in the acute treatment of adults with major depression. J Consult Clin Psychol 2006;74:658-70.
60. Dozois DJA, Bieling PJ, Evraire LE et al. Changes in core beliefs (early maladaptive schemas) and self-representation in cognitive therapy and pharmacotherapy for depression. Int J Cogn Ther 2014;7:217-34.
61. Dunlop BW, Kelley ME, Mletzko TC et al. Depression beliefs, treatment preference, and outcomes in a randomized trial for major depressive disorder. J Psychiatr Res 2012;46:375-81.
62. Dunlop BW, Kelley ME, Aponte-Rivera V et al. Effects of patient preferences on outcomes in the Predictors of Remission in Depression to Individual and Combined Treatments (PReDICT) study. Am J Psychiatry 2017;174:546-56.
63. Dunn RJ. Cognitive modification with depression-prone psychiatric patients. Cogn Ther Res 1979;3:307-17.
64. Dunner DL, Schmaling KB, Hendrickson H et al. Cognitive therapy versus fluoxetine in the treatment of dysthymic disorder. Depression 1996;4:34-41.
65. Eisendrath SJ, Gillung E, Delucchi KL et al. A randomized controlled trial of mindfulness-based cognitive therapy for treatment-resistant depression. Psychother Psychosom 2016;85:99-110.
66. Elkin I, Shea MT, Watkins JT et al. National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. General effectiveness of treatments. Arch Gen Psychiatry 1989;46:971-82.
67. Faramarzi M, Alipor A, Esmaelzadeh S et al. Treatment of depression and anxiety in infertile women: cognitive behavioral therapy versus fluoxetine. J Affect Disord 2008;108:159-64.
68. Finkenzeller W, Zobel I, Rietz S et al. Interpersonal psychotherapy and pharmacotherapy for post-stroke depression. Feasibility and effectiveness. Nervenarzt 2009;80:805-12.
69. Frank E, Cassano GB, Rucci P et al. Predictors and moderators of time to remission of major depression with interpersonal psychotherapy and SSRI pharmacotherapy. Psychol Med 2011;41:151-62.
70. Gater R, Waheed W, Husain N et al. Social intervention for British Pakistani women with depression: randomised controlled trial. Br J Psychiatry 2010;197:227-33.
71. Gaudiano BA, Busch AM, Wenze SJ et al. Acceptance-based behavior therapy for depression with psychosis: results from a pilot feasibility randomized controlled trial. J Psychiatr Pract 2015;21:320-33.
72. Hautzinger M, De Jong-Meyer R, Treiber R et al. Efficacy of cognitive behavior therapy, pharmacotherapy, and the combination of both in non-melancholic, unipolar depression. Zeitschr Klin Psychol 1996;25: 130-45.
73. Hegerl U, Hautzinger M, Mergl R et al. Effects of pharmacotherapy and psychotherapy in depressed primary-care patients: a randomized, controlled trial including a patients' choice arm. Int J Neuropsychopharmacol 2010;13: 31-44.
74. Hellerstein DJ, Little SA, Samstag LW et al. Adding group psychotherapy to medication treatment in dysthymia: a randomized prospective pilot study. J Psychother Pract Res 2001;10:93-103.
75. Hollon SD, DeRubeis RJ, Evans MD et al. Cognitive therapy and pharmacotherapy for depression. Singly and in combination. Arch Gen Psychiatry 1992;49:774-81.
76. Hollon SD, DeRubeis RJ, Fawcett J et al. Effect of cognitive therapy with antidepressant medications vs antidepressants alone on the rate of recovery in major depressive disorder: a randomized clinical trial. JAMA Psychiatry 2014;71:1157-64.
77. Hsiao FH, Jow GM, Lai YM et al. The long-term effects of psychotherapy added to pharmacotherapy on morning to evening diurnal cortisol patterns in outpatients with major depression. Psychother Psychosom 2011;80:166-72.
78. Husain N, Zulqernain F, Carter LA et al. Treatment of maternal depression in urban slums of Karachi, Pakistan: a randomized controlled trial (RCT) of an integrated maternal psychological and early child development intervention. Asian J Psychiatry 2017;29:63-70.
79. Jarrett RB, Schaffer M, McIntire D et al. Treatment of atypical depression with cognitive therapy or phenelzine: a double-blind, placebo-controlled trial. Arch Gen Psychiatry 1999;56:431-7.
80. Keller MB, McCullough JP, Klein DN et al. A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. N Engl J Med 2000;342:1462-70.
81. Kennedy SH, Konarski JZ, Segal ZV et al. Differences in brain glucose metabolism between responders to CBT and venlafaxine in a 16-week randomized controlled trial. Am J Psychiatry 2007;164:778-88.
82. Lam RW, Parikh SV, Ramasubbu R et al. Effects of combined pharmacotherapy and psychotherapy for improving work functioning in major depressive disorder. Br J Psychiatry 2013;203:358-65.
83. Lesperance F, Frasure-Smith N, Koszycki D et al. Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. JAMA 2007;297:367-79.
84. Lynch TR, Morse JQ, Mendelson T et al. Dialectical behavior therapy for depressed older adults: a randomized pilot study. Am J Geriatr Psychiatry 2003;11:33-45.
85. Macaskill ND, Macaskill A. Rational-emotive therapy plus pharmacotherapy versus pharmacotherapy alone in the treatment of high cognitive dysfunction depression. Cogn Ther Res 1996;20:575-92.
86. Maina G, Rosso G, Rigardetto S et al. No effect of adding brief dynamic therapy to pharmacotherapy in the treatment of obsessive-compulsive disorder with concurrent major depression. Psychother Psychosom 2010;79:295-302.
87. Maldonado López A. Terapia de conducta y depresión: un análisis experimental de los modelos conductual y cognitivo. Rev Psicolog Gen Aplic 1982.
88. Maldonado López A. Un modelo de terapia cognitiva desde la perspectiva de la psicología del aprendizaje. Anuar Psicolog 1984;30:75-96.

89. Markowitz JC, Kocsis JH, Fishman B et al. Treatment of depressive symptoms in human immunodeficiency virus-positive patients. Arch Gen Psychiatry 1998;55:452-7.
90. Markowitz JC, Kocsis JH, Bleiberg KL et al. A comparative trial of psychotherapy and pharmacotherapy for "pure" dysthymic patients. J Affect Disord 2005;89:167-75.
91. Marshall MB, Zuroff DC, McBride C et al. Self-criticism predicts differential response to treatment for major depression. J Clin Psychol 2008;64:231-44.
92. Martin SD, Martin E, Rai SS et al. Brain blood flow changes in depressed patients treated with interpersonal psychotherapy or venlafaxine hydrochloride: preliminary findings. Arch Gen Psychiatry 2001;58:641-8.
93. McKnight DL, Nelson-Gray RO, Barnhill J. Dexamethasone suppression test and response to cognitive therapy and antidepressant medication. Behav Ther 1992;23:99-111.
94. McLean PD, Hakstian AR. Clinical depression: comparative efficacy of outpatient treatments. J Consult Clin Psychol 1979;47:818-36.
95. Menchetti M, Rucci P, Bortolotti B et al. Moderators of remission with interpersonal counselling or drug treatment in primary care patients with depression: randomised controlled trial. Br J Psychiatry 2014;204:144-50.
96. Milgrom J, Gemmill AW, Ericksen J et al. Treatment of postnatal depression with cognitive behavioural therapy, sertraline and combination therapy: a randomised controlled trial. Aust N Z J Psychiatry 2015;49:236-45.
97. Miranda J, Chung JY, Green BL et al. Treating depression in predominantly low-income young minority women: a randomized controlled trial. JAMA 2003;290:57-65.
98. Misri S, Reebye P, Corral M et al. The use of paroxetine and cognitive-behavioral therapy in postpartum depression and anxiety: a randomized controlled trial. J Clin Psychiatry 2004;65:1236-41.
99. Mitchell PH, Veith RC, Becker KJ et al. Brief psychosocial-behavioral intervention with antidepressant reduces poststroke depression significantly more than usual care with antidepressant living well with stroke: randomized, controlled trial. Stroke 2009;40:3073-8.
100. Mohr DC, Boudewyn AC, Goodkin DE et al. Comparative outcomes for individual cognitive-behavior therapy, supportive-expressive group psychotherapy, and sertraline for the treatment of depression in multiple sclerosis. J Consult Clin Psychol 2001;69:942-9.
101. Moradveisi L, Huibers MJ, Renner F et al. Behavioural activation v. antidepressant medication for treating depression in Iran: randomised trial. Br J Psychiatry 2013;202:204-11.
102. Murphy GE, Simons AD, Wetzel RD et al. Cognitive therapy and pharmacotherapy. Singly and together in the treatment of depression. Arch Gen Psychiatry 1984;41:33-41.
103. Murphy GE, Carney RM, Knesevich MA et al. Cognitive behavior therapy, relaxation training, and tricyclic antidepressant medication in the treatment of depression. Psychol Rep 1995;77:403-20.
104. Mynors-Wallis L, Gath D, Lloyd-Thomas A et al. Randomised controlled trial comparing problem solving treatment with amitriptyline and placebo for major depression in primary care. BMJ 1995;310:441-5.
105. Mynors-Wallis LM, Gath DH, Day A et al. Randomised controlled trial of problem solving treatment, antidepressant medication, and combined treatment for major depression in primary care. BMJ 2000;320:26-30.
106. Naeem F, Waheed W, Gobbi M et al. Preliminary evaluation of culturally sensitive CBT for depression in Pakistan: findings from Developing Culturally-Sensitive CBT Project (DCCP). Behav Cogn Psychother 2011;39:165-73.
107. Parker G, Blanch B, Paterson A et al. The superiority of antidepressant medication to cognitive behavior therapy in melancholic depressed patients: a 12-week single-blind randomized study. Acta Psychiatr Scand 2013;128:271-81.
108. Petrak F, Herpertz S, Albus C et al. Cognitive behavioral therapy versus sertraline in patients with depression and poorly controlled diabetes: the Diabetes and Depression (DAD) study: a randomized controlled multicenter trial. Diabetes Care 2015;38:767-75.
109. Quilty LC, Dozois DJA, Lobo DSS et al. Cognitive structure and processing during cognitive behavioral therapy vs. pharmacotherapy for depression. Int J Cogn Ther 2014;7:235-50.
110. Ravindran AV, Anisman H, Merali Z et al. Treatment of primary dysthymia with group cognitive therapy and pharmacotherapy: clinical symptoms and functional impairments. Am J Psychiatry 1999;156:1608-17.
111. Reynolds CF 3rd, Miller MD, Pasternak RE et al. Treatment of bereavement-related major depressive episodes in later life: a controlled study of acute and continuation treatment with nortriptyline and interpersonal psychotherapy. Am J Psychiatry 1999;156:202-8.
112. Rodríguez Vega B, Palao A, Torres G et al. Combined therapy versus usual care for the treatment of depression in oncologic patients: a randomized controlled trial. Psychooncology 2011;20:943-52.
113. Roth D, Bielski R, Jones M. A comparison of self-control therapy and combined self-control therapy and antidepressant medication in the treatment of depression. Behav Ther 1982;13:133-44.
114. Rush AJ, Beck AT, Kovacs M et al. Comparative efficacy of cognitive therapy and pharmacotherapy in the treatment of depressed outpatients. Cogn Ther Res 1977;1:17-37.
115. Rush AJ, Watkins JT. Group versus individual cognitive therapy: a pilot study. Cogn Ther Res 1981;5:95-103.
116. Salminen JK, Karlsson H, Hietala J et al. Short-term psychodynamic psychotherapy and fluoxetine in major depressive disorder: a randomized comparative study. Psychother Psychosom 2008;77:351-7.
117. Schiffer RB, Wineman NM. Antidepressant pharmacotherapy of depression associated with multiple sclerosis. Am J Psychiatry 1990;147:1493-7.
118. Schramm E, Zobel I, Schoepf D et al. Cognitive behavioral analysis system of psychotherapy versus escitalopram in chronic major depression. Psychother Psychosom 2015;84:227-40.
119. Schulberg HC, Block MR, Madonia MJ et al. Treating major depression in primary care practice. Eight-month clinical outcomes. Arch Gen Psychiatry 1996;53:913-9.
120. Scott AI, Freeman CP. Edinburgh primary care depression study: treatment outcome, patient satisfaction, and cost after 16 weeks. BMJ 1992;304: 883-7.
121. Shamsaei F, Rahimi A, Zarabian MK et al. Efficacy of pharmacotherapy and cognitive therapy, alone and in combination in major depressive disorder. Hong Kong J Psychiatry 2008;18:76-80.
122. Sharp DJ, Chew-Graham C, Tylee A et al. A pragmatic randomised controlled trial to compare antidepressants with a community-based psychosocial intervention for the treatment of women with postnatal depression: the RESPOND trial. Health Technol Assess 2010;14:1-153.
123. Souza L, Salum G, Mosqueiro B et al. Interpersonal psychotherapy as add-on for treatment-resistant depression: a pragmatic randomized controlled trial. J Affect Disord 2016;193:373-80.
124. Stravynski A, Verreault R, Gaudette G et al. The treatment of depression with group behavioural-cognitive therapy and imipramine. Can J Psychiatry 1994;39:387-90.
125. Targ EF, Karasic DH, Diefenbach PN et al. Structured group therapy and fluoxetine to treat depression in HIV-positive persons. Psychosomatics 1994;35:132-7.
126. Thompson LW, Coon DW, Gallagher-Thompson D et al. Comparison of desipramine and cognitive/behavioral therapy in the treatment of elderly outpatients with mild-to-moderate depression. Am J Geriatr Psychiatry 2001;9:225-40.
127. Weissman MM, Prusoff BA, Dimascio A et al. The efficacy of drugs and psychotherapy in the treatment of acute depressive episodes. Am J Psychiatry 1979;136:555-8.
128. Wiles NJ, Hollinghurst S, Mason V et al. A randomized controlled trial of cognitive behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy in primary care based patients with treatment resistant depression: a pilot study. Behav Cogn Psychother 2008;36:21-33.
129. Wiles N, Thomas L, Abel A et al. Cognitive behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy for primary care based patients with treatment resistant depression: results of the CoBalT randomised controlled trial. Lancet 2013;381:375-84.
130. Williams JW, Barrett J, Oxman T et al. Treatment of dysthymia and minor depression in primary care: a randomized controlled trial in older adults. JAMA 2000;284:1519-26.
131. Wilson PH. Combined pharmacological and behavioural treatment of depression. Behav Res Ther 1982;20:173-84.
132. Zisook S, Peterkin J, Goggin KJ et al. Treatment of major depression in HIVseropositive men. HIV Neurobehavioral Research Center Group. J Clin Psychiatry 1998;59:217-24.
133. Zu S, Xiang Y-T, Liu J et al. A comparison of cognitive-behavioral therapy, antidepressants, their combination and standard treatment for Chinese patients with moderate-severe major depressive disorders. J Affect Disord 2014;152:262-7.
134. McHugh RK, Whitton SW, Peckham AD et al. Patient preference for psychological vs pharmacologic treatment of psychiatric disorders: a meta-analytic review. J Clin Psychiatry 2013;74:595-602.
135. Weitz E, Kleiboer A, van Straten A et al. Individual patient data meta-analysis of combined treatments versus psychotherapy (with or without pill

placebo), pharmacotherapy, or pill placebo for adult depression: a protocol. BMJ Open 2017;7:e013478.
136. Furukawa TA, Weitz ES, Tanaka S et al. Initial severity of depression and efficacy of cognitive-behaviour therapy: an individual-participant data meta-analysis of pill-placebo-controlled trials. Br J Psychiatry 2017;210:190-6.
137. Marcus SC, Olfson M. National trends in the treatment for depression from 1998 to 2007. Arch Gen Psychiatry 2010;67:1265-73. 138. Olfson M, Marcus SC. National trends in outpatient psychotherapy. Am J Psychiatry 2010;167:1456-63.
139. Cuijpers P, Karyotaki E, Reijnders M et al. Psychotherapies for depression in low- and middle-income countries: a meta-analysis. World Psychiatry 2018;17:90-101.
140. Coventry PA, Hudson JL, Kontopantelis E et al. Characteristics of effective collaborative care for treatment of depression: a systematic review and meta-regression of 74 randomised controlled trials. PLoS One 2014;9:e108114.
141. Cuijpers P, Noma H, Karyotaki E et al. Effectiveness and acceptability of cognitive behavior therapy delivery formats in adults with depression: a network meta-analysis. JAMA Psychiatry 2019;76:700-7.
142. Andersson G, Titov N, Dear BF et al. Internet-delivered psychological treatments: from innovation to implementation. World Psychiatry 2019;18:20-8.
143. Cuijpers P, Hollon SD, van Straten A et al. Does cognitive behaviour therapy have an enduring effect that is superior to keeping patients on continuation pharmacotherapy? A meta-analysis. BMJ Open 2013;3:e002542.
144. Cuijpers P, van Straten A, Hollon SD et al. The contribution of active medication to combined treatments of psychotherapy and pharmacotherapy for adult depression: a meta-analysis. Acta Psychiatr Scand 2010;121:415-23.

DOI:10.1002/wps.20701

Más allá de la depresión: el creciente papel de la inflamación en los trastornos psiquiátricos

Ha ganado considerable atención el hecho de que la inflamación desempeñe un papel importante en la depresión. No obstante, cada vez más datos sugieren que los efectos de la inflamación sobre el cerebro pueden tener amplia relevancia en nuestro campo, al contribuir a las manifestaciones de síntomas en muchos trastornos psiquiátricos, aparte de la depresión.

Es innegable el vínculo entre inflamación y depresión[1]. Los pacientes con depresión mayor muestran sistemáticamente incrementos de las moléculas inmunes que suelen asociarse a inflamación crónica, incluyendo las citocinas inflamatorias –como factor de necrosis tumoral, interleucina (IL)-1 beta e IL-6– y proteínas de fase aguda, como la proteína C reactiva (CRP)[2].

También se han observado respuestas inflamatorias acentuadas en muestras de cerebro post mortem de individuos deprimidos, con activación de las vías de señalización inflamatoria en el parénquima cerebral, tránsito de células inmunes al cerebro y activación de la microglia[2].

Además, la administración de citocinas inflamatorias como interferón (IFN)-alfa, o estímulos inflamatorios, como la vacuna contra la fiebre tifoidea y la endotoxina, inducen síntomas depresivos. Marcadores inflamatorios, como IL-6 y CRP, predicen la aparición de trastornos depresivos[2]. Por último, se ha demostrado que el bloqueo de citocinas inflamatorias reduce los síntomas depresivos, sobre todo en pacientes con trastornos autoinmunes e inflamatorios[3,4].

Aunque estos hallazgos respaldan de forma impresionante un vínculo especial entre inflamación y depresión, el aumento de la inflamación solo ocurre en un subgrupo de pacientes deprimidos, presentándose en 25-50% de ellos, en función de la muestra[4,5]. Factores que contribuyen al aumento de la inflamación en la depresión son estrés, sobre todo estrés a una edad temprana, factores metabólicos como obesidad y síndrome metabólico, enfermedades no quirúrgicas y sus tratamientos, y la resistencia al tratamiento[2,6]. Por tanto, en el mejor de los casos, las personas deprimidas con inflamación representan un subtipo depresivo.

El aumento de la inflamación también está presente en otros múltiples trastornos psiquiátricos, como trastorno bipolar, trastorno de ansiedad, trastorno por estrés postraumático (TEPT) y esquizofrenia[2,7]. Por consiguiente, la inflamación es agnóstica al diagnóstico. De hecho, cuando hay inflamación importante, sus efectos sobre los neurotransmisores y neurocircuitos contribuyen a perfiles sintomáticos específicos que son relevantes para múltiples trastornos psiquiatricos[2].

Un amplia serie de datos ha documentado los efectos de la inflamación sobre el cerebro[1,2]. Las citocinas inflamatorias y sus vías de señalización circuito abajo reducen la disponibilidad de monoamina, al disminuir su síntesis y liberación, y por el incremento de la recaptación de serotonina, noradrenalina y dopamina. A través de sus efectos sobre astrocitos y microglia, las citocinas inflamatorias aumentan la liberación y disminuyen la recaptación de glutamato, contribuyendo a una pérdida del exceso de glutamato fuera de la sinapsis, que puede unirse a los receptores de glutamato extrasinápticos, que pueden dar lugar a excitotoxicidad[2].

Las citocinas inflamatorias también activan la vía de la quinurenina, que genera metabolitos neuroactivos, como ácido quinurénico y ácido quinolínico, mientras que también disminuyen la producción de factores de crecimiento, como el factor neurotrófico derivado del cerebro, contribuyendo a una alteración de la neurogénesis y finalmente de la plasticidad sináptica[1,2].

Dado que los antidepresivos convencionales actúan aumentando la disponibilidad de monoamina, no tienen efecto sobre el metabolismo del glutamato, y dependen, en parte, de la neurogénesis para tener eficacia; no es sorprendente que la inflamación se asocie con la resistencia al tratamiento, y pueda predecir la respuesta a estrategias terapéuticas alternativas, como ketamina y terapia electroconvulsiva.

Los efectos de la inflamación sobre el sistema de neurotransmisores finalmente afectan los neurocircuitos. Los estudios por neuroimagen indican que los neurocircuitos que regulan la motivación y la actividad motora, así como el despertar, la ansiedad y el estado de alarma, se ven sistemáticamente afectados[2]. La aplicación de estímulos inflamatorios -como IFN-alfa, la vacunación contra la fiebre tifoidea y la endotoxina– reducen la actividad en regiones del cerebro relacionadas con la recompensa, como el cuerpo estriado ventral y el núcleo accumbens; efecto que se vincula a una disminución del metabolismo de la dopamina así como a un incremento del glutamato en ganglios basales, y se acompaña de una menor disposición a invertir esfuerzo para obtener recompensas, mientras que se mantiene intacta la sensibilidad a la recompensa[2,6].

Tiene especial relevancia en los pacientes psiquiátricos, que la inflamación endógena, según se refleja en el aumento de la CRP, se asocia a una disminución de la motivación (componente clave de la anhedonia) y a retraso psicomotor, en asociación con disminución de la conectividad funcional del cuerpo estriado ventral y dorsal con la corteza prefrontal ventromedial[8].

Aunque menos establecido, hay datos que indican que la aplicación de estímulos inflamatorios también aumenta la sensibilidad de regiones cerebrales clave que intervienen en la evaluación y en la respuesta a la amenaza, incluyendo la corteza cingulada dorsal anterior, la ínsula, el hipocampo y la amígdala[7]. Además, aumentos endógenos de la inflamación, según se reflejan en la CRP, se correlacionan con una disminución de la conectividad funcional entre corteza prefrontal y amígdala, lo que en pacientes psiquiátricos se asocia a síntomas de ansiedad.

Cabe señalar que los efectos de la inflamación sobre estos neurocircuitos específicos pueden haber derivado de imperativos evolutivos para favorecer la supervivencia de animales enfermos o heridos, al conservar recursos energéticos para las demandas inmunometabólicas de combatir la infección y de la cicatrización de heridas a través de la abstinencia de la conducta (disminución de la motivación y de la actividad motora), a la vez que protege a estos animales vulnerables contra un futuro ataque (despertar, ansiedad y alarma)[2]. En apoyo a esta premisa está la comprensión emergente de la relación entre inmunometabolismo y procesos cognitivos que conforman la toma de decisiones y las prioridades conductuales en el contexto de la inflamación[6].

Admitir la aparente relevancia transdiagnóstica de la inflamación aumentada en los trastornos psiquiátricos plantea la intrigante posibilidad de que los tratamientos dirigidos a la inflamación, y sus efectos circuito abajo a nivel de cerebro, puedan tener aplicabilidad

generalizada. Además, puesto que los pacientes con aumento de la inflamación se pueden identificar fácilmente mediante biomarcadores inflamatorios, como la CRP, estamos en una posición singular para abordar grupos de síntomas relevantes para la inflamación, especialmente anhedonia y posiblemente ansiedad, en diversos trastornos psiquiátricos. Estas estrategias representan un paso importante hacia la medicina de precisión en psiquiatría.

No obstante, hay limitaciones. Si la expectativa es tratar trastornos, según se definen mediante la nomenclatura actual, los tratamientos dirigidos a la inflamación y sus efectos sobre el cerebro pueden quedarse cortos. Por ejemplo, un estudio reciente mostró que un tratamiento anticitocina para bloquear la inflamación, mejoraba los síntomas de anhedonia pero no se diferenciaba del placebo en las puntuaciones de depresión generales[9]. Estos resultados sugieren que, para el total aprovechamiento del conocimiento actual, en los estudios clínicos y en la práctica clínica se debe tener en cuenta tanto el nivel de inflamación como los perfiles de síntomas relevantes, tratando las consecuencias de la inflamación en la conducta y no el trastorno, sea anhedonia en el TEPT, síntomas de desmotivación en la esquizofrenia, o ansiedad en la depresión.

Aunque a primera vista este enfoque puede parecer con trario a la práctica clínica actual que se centra en entidades diagnósticas, reconocer que los diferentes perfiles de síntomas dentro de los diagnósticos pueden deberse a procesos fisiopatológicos diferentes, como la inflamación, puede ser liberador. Además, puede fomentar el desplazamiento desde la noción de un enfoque uniforme hasta una estrategia multimodal que aborde los múltiples factores contribuyentes que impulsan los trastornos que tratamos.

Andrew H. Miller
Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA, USA

1. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG et al. Nat Rev Neurosci 2008;9:46-56.
2. Miller AH, Raison CL. Nat Rev Immunol 2016;16:22-34.
3. Kappelmann N, Lewis G, Dantzer R et al. Mol Psychiatry 2018;23:335-43.
4. Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ et al. JAMA Psychiatry 2013;70:31-41.
5. Osimo EF, Baxter LJ, Lewis G et al. Psychol Med 2019;49:1958-70.
6. Treadway MT, Cooper JA, Miller AH. Trends Cogn Sci 2019;23:435-48.
7. Michopoulos V, Powers A, Gillespie CF et al. Neuropsychopharmacology 2017;42:254-70.
8. Felger JC, Li Z, Haroon E et al. Mol Psychiatry 2016;21:1358-65.
9. Salvadore G, Nash A, Bleys C et al. Presented at the Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, Hollywood, December 2018.

DOI:10.1002/wps.20723

(Miller AH. Beyond depression: the expanding role of inflammation in psychiatric disorders. World Psychiatry 2020;19:108–109)

La inflamación afecta la experiencia social: implicaciones para la salud mental

Considerada como uno de los hallazgos innovadores de las últimas dos décadas, la inflamación –la primera línea de defensa del sistema inmunitario contra cuerpos extraños– puede desempeñar un papel en estados de salud mental negativos como la depresión. Por ejemplo, los individuos deprimidos tienen niveles más altos de marcadores proinflamatorios en circulación, y la inflamación creciente experimentalmente en sujetos sanos puede inducir un estado de ánimo deprimido[1].

Parte del motivo de por qué la inflamación puede desencadenar síntomas depresivos es que los procesos inflamatorios pueden señalar al cerebro para que inicie una "conducta de enfermedad", una respuesta adaptativa a la enfermedad que incluye síntomas como pérdida de apetito, fatiga y aislamiento social, y que tiene un notable parecido con las manifestaciones distintivas de la depresión.

Sin embargo, ¿es la depresión inducida por la inflamación simplemente una función de la letargia que acompaña a la enfermedad, o en realidad la inflamación desempeña un papel distintivo y más importante en los cambios psicológicos y socioemocionales que suelen acompañar a la depresión? Hay evidencia creciente que muestra que la inflamación desempeña un rol no solo en la conducta de enfermedad, sino también en intensificar sentimientos de desconexión social y en alterar la sensibilidad hacia la sociedad. Investigar cómo la inflamación afecta la experiencia social puede ser clave para comprender mejor los diversos trastornos psiquiátricos que intervienen en la alteración de la sensibilidad social.

Para explorar el efecto causal de la inflamación en la experiencia social, los investigadores han utilizado un paradigma de reto inflamatorio, en el que a los participantes se les aleatoriza para recibir una inyección de endotoxina, un agente bacteriano que desencadena una respuesta inflamatoria limitada en el tiempo, o una inyección de placebo.

En el primer estudio que analizó las consecuencias socioemocionales de este reto inflamatorio en humanos, los participantes expuestos a endotoxina no solo mostraron una depresión del estado de ánimo, sino también un aumento en los sentimientos de desconexión social. Es más, la intensificación de los sentimientos de desconexión social medió la relación entre inflamación y depresión[1]. Un estudio posterior con una muestra más grande reprodujo este hallazgo básico, y también mostró que los sentimientos de desconexión social inducidos por la inflamación se intensificaban en participantes del género femenino[2].

Estos hallazgos demuestran que la inflamación es un potente organizador de la experiencia social. Pero, ¿por qué ocurriría esto? Aunque pueda parecer sorprendente que la actividad del sistema inmune pueda afectar la experiencia social, es improbable que este apareamiento pueda aportar una ventaja para la supervivencia. Estar en un estado "enfermo" coloca al organismo en una posición singularmente vulnerable, y por tanto la sensibilidad al mundo social estaría modulada para ayudar a sobrevivir a esta situación vulnerable. En consecuencia, en humanos, lo mismo que en otras especies sociales, el aumento de la inflamación puede dar lugar a: a) mayor sensibilidad hacia las experiencias sociales amenazantes a fin de evitar amenazas al bienestar durante periodos de enfermedad, y b) mayor sensibilidad y acercamiento hacia los seres queridos que pudieran proporciona apoyo y cuidado durante estos momentos[3]. La investigación apoya estos dos resultados postulados.

En línea con la idea de que la inflamación aumenta la sensibilidad hacia la experiencia social negativa, los participantes que mostraron mayores incrementos de la inflamación en respuesta a la endotoxina también mostraron más actividad neural relacionada con el dolor en respuesta al rechazo social[4]. De forma similar, los participantes expuestos a endotoxina (versus placebo) mostraron mayor actividad neural relacionada con el dolor y la amenaza en respuesta a la retroalimentación social negativa[5]. Este aumento de la sensibilidad a experiencias negativas parece ser específico del

dominio social: los participantes expuestos a endotoxina mostraron mayor actividad neural en respuesta a estímulos amenazantes de índole social (por ejemplo, rostros enojados), pero no a estímulos amenazantes que no eran sociales (por ejemplo, serpientes)[6].

La inflamación también aumenta la sensibilidad a estímulos sociales positivos. Los participantes expuestos a endotoxina informaron tener más deseo de estar con sus seres queridos, y mostraron más actividad neural relacionada con recompensa al ver imágenes de sus seres queridos[7]. De manera similar, los participantes expuestos a endotoxina mostraron más actividad neural relacionada con recompensa en respuesta a recibir retroalimentación positiva de otros[5]. Estos resultados respaldan la idea de que, durante periodos de enfermedad, puede ser adaptativo mostrar mayor respuesta relacionada con recompensa y acercamiento a los seres queridos o amigos que pudieran proporcionar ayuda y apoyo. Esta sensibilidad a estímulos positivos intensificada por la inflamación también parece ser específica del dominio social, pues la inflamación de hecho reduce las respuestas neurales relacionadas con la recompensa a estímulos positivos que no son sociales, como el dinero[8].

Resulta interesante que la relación entre inflamación aumentada y mayor sensibilidad a estímulos sociales sea reminiscencia de lo que se observa en la soledad, otro problema de salud mental emergente. Los individuos solitarios muestran aumento de la inflamación, aumento de la sensibilidad a experiencias sociales negativas y, al igual que los participantes expuestos a endotoxina, mayor actividad neural relacionada con recompensa en respuesta a la visión de imágenes de otros seres queridos[9].

En consecuencia, la soledad y los estados de inflamación aumentada comparten el mismo patrón característico de sensibilidad acentuada hacia el mundo social. Basándonos en estos solapamientos, en la actualidad estamos analizando si las experiencias de soledad y la correspondiente sensibilidad social acentuada se pueden reducir con un antiinflamatorio no esteroide de venta sin receta.

En conjunto, estos hallazgos abogan por una mayor consideración sobre el rol que desempeña la inflamación en trastornos psiquiátricos que implican alteración de la sensibilidad social. Por ejemplo, aunque no todas las formas de depresión son de naturaleza inflamatoria, es posible que la depresión relacionada con inflamación pudiera distinguirse de la depresión no inflamatoria por un aumento característico de la actividad neural relacionada con recompensa hacia otras personas cercanas. Distinguir entre estas formas de depresión podría ayudar a fundamentar mejor las estrategias de tratamiento (por ejemplo, antiinflamatorios versus terapia cognitiva conductual).

Además, estos hallazgos también sugieren una consideración más firme de las consecuencias de las enfermedades inflamatorias sobre la salud mental. Aquellos que padecen trastornos inflamatorios crónicos pueden tener mayor riesgo de sensibilidades sociales acentuadas, lo que aumenta el riesgo de soledad y depresión, y puede incrementar la tensión puesta en sus relaciones sociales.

Tener en cuenta los vínculos íntimos entre sistema inmune y conducta social puede brindar una nueva perspectiva desde la cual comprender y tratar los problemas de salud mental.

Naomi I. Eisenberger, Mona Moieni
Department of Psychology, University of California, Los Angeles, LA, USA

1. Eisenberger NI, Inagaki TK, Mashal NM et al. Brain Behav Immun 2010; 24:558-63.
2. Moieni M, Irwin MR, Jevtic I et al. Neuropsychopharmacology 2015;40:1709-16.
3. Eisenberger NI, Moieni M, Inagaki TK et al. Neuropsychopharmacology 2017; 42:242-53.
4. Eisenberger NI, Inagaki TK, Rameson LT et al. Neuroimage 2009;47:881-90.
5. Muscatell KA, Moieni M, Inagaki et al. Brain Behav Immun 2016;57:21-9.
6. Inagaki TK, Muscatell KA, Irwin MR et al. Neuroimage 2012;59:3222-6.
7. Inagaki TK, Muscatell KA, Irwin MR et al. Brain Behav Immun 2015;44:247-52.
8. Eisenberger NI, Berkman ET, Inagaki TK et al. Biol Psychiatry 2010;68:748-54.
9. Inagaki TK, Muscatell KA, Moieni M et al. Soc Cog Aff Neurosci 2015;11: 1096-101.

DOI:10.1002/wps.20724

(Eisenberger NI, Moieni M. Inflammation affects social experience: implications for mental health. World Psychiatry 2020;19:109–110)

La hipótesis de la poda sináptica en la esquizofrenia: promesas y desafíos

La esquizofrenia está ampliamente considerada como un trastorno del neurodesarrollo, como sugieren su característica aparición en la adolescencia y en el adulto joven, las alteraciones neurocognitivas y sociales que preceden a su inicio, y las alteraciones neuropatológicas de organización celular anómala, disminución del volumen neuronal y pérdida de la médula dendrítica.

Recientes estudios de asociación de todo el genoma en grandes muestras han revelado 108 loci genéticos significativamente asociados al riesgo del trastorno. El riesgo más fuerte se identificó de forma repetida en el complejo mayor de histocompatibilidad, una región rica en genes del sistema inmunitario y complejos patrones de desequilibrio de unión. Estudios posteriores determinaron que parte de la varianza de riesgo se origina en el gen del componente 4 del complemento (C4)[1].

El sistema del complemento interviene en procesos inmunitarios y regenerativos, lo que incluye amortiguación de la activación inflamatoria, angiogénesis, eliminación de células apoptóticas, cicatrización de heridas y movilización de células madre. En el sistema nervioso central, los factores del complemento desempeñan un papel en la poda sináptica que puede implicar fagocitosis de sinapsis redundantes (o ineficaces) así como aumento de la secreción de citocina proinflamatoria de las células gliales que induce a daño y muerte neuronal[2].

La exposición a la proteína del complemento materno durante el embarazo puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de esquizofrenia en la descendencia[3]. Sellgren et al[4] utilizaron un modelo in vitro reprogramado de fagocitosis de sinapsis mediada por microglia, y demostraron un aumento de la eliminación de sinapsis en cultivos neuronales y sinaptosomas aislados procedentes de pacientes con esquizofrenia. Parte de este efecto se atribuyó a portadores de variantes asociadas al riesgo de esquizofrenia dentro del locus C4.

Todas estas observaciones encajan muy bien en un modelo inicial originalmente sugerido por I. Feinberg, quien postuló la poda de sinapsis anómalas en torno a la adolescencia (que originaba una poda excesiva o muy escasa) como factor subyacente de la esquizofrenia[5]. En un estudio posterior, señalamos que una poda excesiva de sinapsis durante la adolescencia y en el adulto joven podría explicar el inicio del trastorno a esa edad[6]. Este punto de vista está

respaldado indirectamente por estudios de espectroscopia de resonancia magnética de fósforo que mostraron mayor contracción del neuropilo en el primer episodio de esquizofrenia[7], lo que se asoció a un efecto de dosis de gen de los números de copia de C4A Y C4B[8].

Aunque estas observaciones pueden ayudar a conectar varios "puntos" previamente oscuros en nuestra comprensión de la fisiopatología de la esquizofrenia, vale la pena considerar varias advertencias. En primer lugar, es posible que la fisiopatología de la esquizofrenia no esté relacionada simplemente con la pérdida de sinapsis. Hay evidencia sustancial que muestra que las anomalías en mielina, neuronas, oligodendrocitos, astrocitos y células endoteliales también pueden influir. Estudios post mortem en humanos demostraron que la pérdida de las espinas dendríticas, una medida proxy de la poda sináptica, se localiza principalmente en las dendritas basales de las capas más profundas de la corteza, pero no en toda la corteza. En segundo lugar, las alteraciones de la cascada del complemento pueden no ser únicas de la esquizofrenia, pues hay observaciones recientes que sugieren mecanismos fisiopatológicos similares en la enfermedad de Alzheimer y en el trastorno bipolar.

En tercer lugar, los factores genéticos subyacentes a la expresión de C4 pueden ser solo uno entre varios mecanismos posibles que determinan las alteraciones de la poda sináptica. Factores ambientales, como infecciones intrauterinas, pueden dar lugar a alteraciones del complemento e inflamatorias a través de la activación inmune materna. La privación del sueño puede conducir a eliminación de sinapsis mediante fagocitosis microglial. La lesión traumática del cerebro podría dar lugar a la activación inmunitaria y del complemento con pérdida de sinapsis. Otros factores genéticos además de los genes de componentes del complemento afectan la poda sináptica, como los genes que codifican los receptores del ácido gamma aminobutírico (GABA) y del N-metil-D-aspartato (NMDA) (todos ellos implicados en el riesgo de esquizofrenia). Además, OTX2, que se asocia a riesgo de trastorno bipolar, influye en la sincronización de la eliminación de la sinapsis a través de redes perineurales.

En cuarto lugar, aunque las alteraciones del complemento pueden ser un punto de partida útil para comprender el rompecabezas de la esquizofrenia, estamos lejos de desarrollar biomarcadores accionables. Las alteraciones periféricas en proteínas del complemento no siempre se observan, y varían en diferentes fases de la enfermedad. Además, las proteínas periféricas del complemento no cruzan la barrera hematoencefálica íntegra, y no son un indicador de actividad del complemento en el cerebro. Sin embargo, los factores de activación del complemento pueden ocasionar disfunción de la barrera hematoencefálica que puede acabar afectando la progresión de la enfermedad. Por consiguiente, es necesario que en estudios futuros se analicen muestras de líquido cefalorraquídeo en los estados psicóticos prodrómico, temprano y crónico.

Por último, se necesitan estudios innovadores para demostrar directamente el aumento de la poda en la esquizofrenia. Observaciones recientes que han utilizado un ligando único para la glucoproteína-2 de vesícula sináptica, mostraron una disminución de la unión en la esquizofrenia que se interpreta como una reducción de la densidad sináptica[9]. Estos hallazgos están pendientes de replicación.

En consecuencia, muchas vías que se basan en la hipótesis del exceso de poda sináptica, y en anomalías del complemento, pueden constituir un solo camino. Además, la poda sináptica acelerada puede ser el único de múltiples mecanismos subyacentes de lo que llamamos esquizofrenia, pudiendo no ser exclusivo de esta enfermedad, y pudiendo no ser central a esta serie de entidades patológicas. La etiopatogenia de la esquizofrenia y otros trastornos relacionados se determina mejor por partes (es decir, identificando subtipos transdiagnósticos fisiopatológicamente distintos, dada su enorme heterogeneidad). Aunque el modelo de poda sináptica puede ser un avance prometedor en la dirección correcta, falta mucho por recorrer antes de descansar en nuestro objetivo, y muchas promesas por cumplir.

Matcheri Keshavan[1], Paulo Lizano[1], Konasale Prasad[2-4]
[1]Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; [2]Department of Psychiatry, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA, USA; [3]Department of Bioengineering, Swanson School of Engineering, Pittsburgh, PA, USA; [4]Veterans Affairs Pittsburgh Healthcare System, Pittsburgh, PA, USA

Esta investigación fue financiada con becas del US National Institute of Mental Health (KL2TR002542, R01MH112584 y R01MH115026).

1. Sekar A, Bialas AR, de Rivera H et al. Nature 2016;530:177-83.
2. Sarma JV, Ward PA. Cell Tissue Res 2011;343:227-35.
3. Severance EG, Gressitt KL, Buka SL et al. Schizophr Res 2014;159:14-9.
4. Sellgren CM, Gracias J, Watmuff B et al. Nat Neurosci 2019;22:374-85.
5. Feinberg I. J Psychiatr Res 1982;17:319-34.
6. Keshavan MS, Anderson S, Pettegrew JW. J Psychiatr Res 1994;28:239-65.
7. Pettegrew JW, Keshavan MS, Panchalingam K et al. Arch Gen Psychiatry 1991;48:563-8.
8. Prasad KM, Chowdari KV, D'Aiuto LA et al. Transl Psychiatry 2018;8:134.
9. Radhakrishnan R, Skosnik P, Finnema S et al. Biol Psychiatry 2017;81:S389.

DOI:10.1002/wps.20725

(Keshavan M, Lizano P, Prasad K. The synaptic pruning hypothesis of schizophrenia: promises and challenges. World Psychiatry 2020;19:110–111)

Microbiota intestinal: un vínculo faltante en psiquiatría

La microbiota intestinal está formada por el conjunto de microorganismos intraintestinales, previamente considerados con poca influencia desde una perspectiva de la salud mental, pero ahora contemplada como un "órgano virtual" que pesa hasta 1,5 kg en el intestino adulto y que produce moléculas de importancia primordial para la función del cerebro y el bienestar psíquico[1].

Hay más bacterias en el intestino humano que células humanas en todo el organismo, y alimentamos a estas bacterias, mientras que a su vez desempeñan un papel fundamental en mantener nuestra salud general. El intestino grueso funciona como un fermentador que produce diversas moléculas, entre ellas, los neurotransmisores más comunes como el ácido gama-aminobutírico (GABA) y la serotonina, el triptófano precursor de la serotonina, y los ácidos grasos de cadena corta butirato, propionato y acetato[2].

Existen diversos mecanismos que permiten a los microbios intestinales comunicarse con el cerebro. Estos comprenden el nervio vago, los ácidos grasos de cadena corta, el triptófano y las citocinas[3]. Determinados microbios solo pueden actuar a nivel central cuando el nervio vago está integro, y no pueden hacerlo después de una vagotomía. Anteriormente, el triptófano era considerado como una sustancia de origen completamente alimentario, mientras que ahora se ha establecido que también es sintetizado por Bifidobacterias y entra en el torrente sanguíneo, quedando disponible para entrar en el cerebro y para la subsiguiente síntesis de serotonina.

La microbiota intestinal se ha implicado en una amplia variedad de trastornos neurológicos y psiquiátricos, tales como enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, depresión, trastornos de ansiedad y autismo[4]. Gran parte de lo que sabemos respecto a la importancia de los microorganismos intestinales para la función cerebral procede del estudio de animales libres de gérmenes (germ-free), que carecen de microbiota intestinal. Dichos animales tienen un sistema serotoninérgico central alterado, disminución de las espinas dendríticas en diversas regiones del cerebro, menores niveles de factores tróficos, junto con una formación neuronal anómala a partir de células madre en el hipocampo, patrones de mielinización alterados en la corteza prefrontal y una barrera hematoencefálica defectuosa.

Hasta hace relativamente poco tiempo, se había ignorado en gran parte la importancia del eje intestino-cerebro-microbiota como un componente fundamental de la respuesta al estrés. O'Mahony et al[5] estudiaron la microbiota intestinal en un modelo de depresión en ratas tras separación materna. Informaron de un incremento de la corticoesterona en dichos animales, junto con un aumento de citocinas proinflamatorias y una disminución de la diversidad de los microbios intestinales.

Después se secuenció la microbiota fecal en un estudio sobre depresión[6]. Se reclutaron 46 pacientes con depresión y 30 controles sanos. La pirosecuenciación de alto rendimiento mostró aumento de la diversidad bacteriana fecal en los que presentaban depresión, pero no en un grupo que había respondido al tratamiento. Esto sugiere que el aumento de la diversidad es un estado más que un marcador de la depresión. Pese a la considerable variabilidad interindividual, los niveles de varios géneros predominantes fueron diferentes entre pacientes deprimidos y controles. Los primeros tuvieron un aumento de los niveles de Enterobacteriaceae y Alistipides, pero reducción en los niveles de Faecalibacterium.

En un estudio realizado en APC Microbiome Ireland, los pacientes deprimidos tuvieron un incremento de la producción de cortisol junto con una disminución de la riqueza microbiana fecal. Cuando a las ratas se les administró una microbiota humanizada de pacientes deprimidos, por contraposición a controles sanos, desarrollaron un fenotipo depresivo desde una perspectiva tanto conductual como inmunitaria[7].

En consecuencia, cada vez hay más evidencia de que algunos trastornos psiquiátricos como la depresión pueden asociarse a disbiosis intestinal, un desequilibrio microbiano.

En varios estudios se ha investigado la composición del microbioma en pacientes con trastorno bipolar[8]. El primer estudio publicado incluyó 115 pacientes y reportó menores niveles de Faecalibacterium. Este hallazgo fue reproducido en un estudio austriaco con 32 pacientes. Sin embargo, en un estudio danés de 113 pacientes con trastorno bipolar recién diagnosticado, comparados con familiares de primer grado no afectados e individuos sanos, no se encontraron diferencias en Faecalibacterium, mientras que el Flavonifractor, un género bacteriano que puede inducir estrés oxidativo e inflamación, se asoció al trastorno.

Resulta interesante que en dos estudios clínicos recientes se haya demostrado un efecto beneficioso de psicobióticos complementarios en pacientes con trastorno bipolar. Uno fue un estudio piloto no controlado que informó de mejoras cognitivas en 20 individuos con remisión después de 3 meses de consumo de nueve cepas diferentes de Lactobacillus o Bifidobacterium. El segundo fue un estudio aleatorizado controlado en que participaron 66 pacientes que habían sido hospitalizados recientemente por manía. Tras el alta, estos pacientes fueron aleatorizados para recibir durante 24 semanas una combinación complementaria de Lactobacillus/Bifidobacterium o placebo. Las tasas de rehospitalización fueron significativamente más bajas en los individuos que estaban tomando el psicobiótico. Por tanto, datos preliminares respaldan el punto de vista de que los probióticos de los géneros Lactobacillus y Bifodobacterium tienen potencial terapéutico en el trastorno bipolar.

A diferencia de los genes en células humanas, podemos fácilmente modificar los genes en nuestra microbiota al alterar la dieta. Cada vez hay mayor evidencia de que una dieta de baja calidad puede desarrollar la microbiota alterada observada en los trastornos del estado de ánimo. Reducir la diversidad alimentaria con menor ingesta de nutrientes esenciales puede disminuir la disponibilidad de sustratos para el crecimiento microbiano específico y esto puede contribuir a la disbiosis intestinal observada en la depresión y otros trastornos psiquiátricos.

En décadas recientes, los patrones alimentarios en Occidente y en otras partes han experimentado cambios importantes en su composición, con aumento de las ingestas de carnes rojas, alimentos ricos en grasas y azúcares refinados. Esta "occidentalización" de las dietas da lugar disbiosis, que puede contribuir al menos parcialmente a la incidencia creciente de trastornos inflamatorios crónicos, como la depresión. La dieta mediterránea se asocia a tasas más bajas de depresión y repercute de manera óptima en la microbiota intestinal. Datos preliminares indican que dicha dieta puede tener efectos antidepresivos.

A individuos con depresión o vulnerabilidad a la depresión se les debería alentar a que fomenten una dieta a base de vegetales con alto contenido en granos y fibras[9]. Una disminución del consumo de carnes rojas, sobre todo carne procesada, y una ingesta regular de pescado y alimentos fermentados es óptima desde una perspectiva de la salud mental. Se debe restringir la ingesta de azúcares refinados.

Incorporar la microbiota intestinal en nuestros estudios de enfermedades psiquiátricas relacionadas con el estrés, amplía el rango de objetivos terapéuticos, no solo para las intervenciones farmacológicas, sino también para las nutricionales. Este puede ser uno de los vínculos faltantes que ha limitado los avances terapéuticos en psiquiatría durante las últimas décadas.

Timothy G. Dinan[1,2], John F. Cryan[1,3]
[1]APC Microbiome Ireland, University College Cork, Cork, Ireland; [2]Department of Psychiatry, University College Cork, Cork, Ireland; [3]Department of Anatomy and Neuroscience, University College Cork, Cork, Ireland

Los dos autores están financiados por Science Foundation Ireland (beca número SFI/12/RC/2273).

1. Dinan TG, Cryan JF. Psychosom Med 2017;79:920-6.
2. Dinan TG, Cryan JF. Neuropsychopharmacology 2017;42:178-92.
3. Cryan JF, Dinan TG. Nat Rev Neurosci 2012;13:701-12.
4. Rogers GB, Keating DJ, Young RL et al. Mol Psychiatry 2016;21:738-48.
5. O'Mahony SM, Marchesi JR, Scully P et al. Biol Psychiatry 2009;65:263-7.
6. Jiang H, Ling Z, Zhang Y et al. Brain Behav Immun 2015;48:186-94.
7. Kelly JR, Borre Y, O'Brien C et al. J Psychiatr Res 2016;82:109-18.
8. Gondalia S, Parkinson L, Stough C et al. Psychopharmacology 2019;236: 1433-43.
9. Dinan TG, Stanton C, Long-Smith C et al. Clin Nutr 2019;38:1995-2001.

DOI:10.1002/wps.20726

(Dinan TG, Cryan JF. Gut microbiota: a missing link in psychiatry. World Psychiatry 2020;19:111–112)

El análisis de asociación del transcriptoma ofrece nuevas oportunidades para la traslación clínica de descubrimientos genéticos sobre trastornos mentales

Estudios genéticos a gran escala han identificado centenares de fuertes asociaciones estadísticas entre variantes genéticas y riesgo de trastornos mentales, tales como depresión[1] y esquizofrenia[2]. Estos hallazgos proporcionan una clara evidencia indicativa de una arquitectura poligénica de estos trastornos; es decir, el riesgo de enfermedad está sujeto a la influencia de miles de variantes genéticas con pequeños efectos a nivel individual.

Debido a la naturaleza poligénica de los trastornos mentales, siguen desconociéndose en gran parte los mecanismos genéticos reales subyacentes a las vías fisiopatológicas. Una dificultad clave es dilucidar las consecuencias moleculares circuito abajo que determinan las asociaciones genéticas. Aquí ilustramos la utilidad de integrar genética y transcriptómica (es decir, el estudio del nivel y la regulación de la expresión genética en células humanas) y cómo esta estrategia ha mejorado nuestra comprensión de los mecanismos biológicos subyacentes al riesgo de enfermedad psiquiátrica. Además, analizamos cómo esta metodología puede contribuir al desarrollo de mejores tratamientos para los trastornos mentales.

Determinar las consecuencias moleculares circuito abajo de factores de riesgo genético para las enfermedades psiquiátricas es un desafío por dos motivos. En primer lugar, la mayor parte de los factores de riesgo genético asociados a enfermedad están ubicados en regiones no codificantes del genoma, sugiriendo que estas variantes genéticas actúan a través de la regulación de la expresión de genes más que mediante la alteración directa del producto proteínico. En segundo lugar, debido al considerable desequilibrio de enlace (LD) en el genoma, los estudios genéticos por sí solos no pueden distinguir variantes causales de variantes no funcionales correlacionadas dentro de un bloque de LD. De hecho, la variante genética puede estar relacionada solo estadísticamente con el riesgo de enfermedad y, por tanto, puede no proporcionar información útil sobre los mecanismos etiopatógenos causales. En consecuencia, es importante ampliar los estudios genéticos mediante la integración de medidas funcionalmente relevantes que reflejen mecanismos moleculares de la enfermedad (es decir, expresión de genes).

Con este fin, Gamazon et al[3] han ideado un nuevo método que integra información genética y transcriptómica. Este enfoque, denominado PrediXcan, es la primera metodología de estudio de asociación de todo el transcriptoma (TWAS) y permite a los investigadores identificar genes cuya expresión se asocia en grado significativo al riesgo de enfermedad. Utiliza datos de genotipo y de expresión de genes de un panel de referencia para determinar los efectos reguladores de variantes genéticas e identificar qué genes se expresan de manera diferente en pacientes en comparación con controles sanos. Un ejemplo de un panel de referencia ampliamente utilizado es el GTEx[4], que vincula datos de genotipo con grados de expresión de genes en 48 tejidos de 714 donantes, que incluyen 13 regiones cerebrales de 216 donantes.

Los métodos de TWAS, como PrediXcan, ofrecen múltiples ventajas. En primer lugar, el uso de expresión de genes genéticamente determinada, de un panel de referencia sano desde el punto de vista psiquiátrico, garantiza que las asociaciones significativas no estén influidas por potenciales factores de confusión. Por ejemplo, variables relacionadas con la enfermedad (como el uso de fármacos psicotropos) puede dar lugar a diferencias en la expresión de genes que son una consecuencia más que una causa de enfermedades psiquiátricas. En segundo lugar, los métodos TWAS no solo identifican genes con expresión diferente entre pacientes y controles, sino también aportan información sobre la dirección del efecto, al demostrar si la expresión de un gen es regulada al alza o a la baja en pacientes en comparación con controles. En tercer lugar, el efecto de una variante genética sobre la expresión de genes puede ser específica del tejido. TWAS permite a los investigadores analizar la especificidad de tejido de los efectos genéticos. Por ejemplo, hemos demostrado con anterioridad que el enriquecimiento más fuerte de efectos genéticos sobre la expresión de genes se observó en tejidos relevantes para la enfermedad (por ejemplo, arteria aórtica para la presión arterial sistólica e hipocampo para la enfermedad de Alzheimer)[5].

Recientemente hemos integrado datos genéticos y transcriptómicos de cuatro trastornos mentales (esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión mayor, y trastorno por déficit de atención e hiperactividad) para esclarecer aspectos fisiopatológicos de los papeles que desempeñan el cerebro, la glándula suprarrenal (factores neuroendocrinos) y el colon (aparato digestivo)[6]. Descubrimos nuevos mecanismos genéticos subyacentes al riesgo de enfermedad e identificamos genes causales putativos. Es interesante que nuestro análisis detectó 70 genes que no se habían identificado en los análisis genéticos originales, lo que ilustra la mejor potencia de TWAS en comparación con los estudios de asociación de todo el genoma (GWAS). Nuestros hallazgos resaltaron la importancia de analizar los datos de expresión de genes recolectados en múltiples tejidos (más allá de muestras de sangre completa fácilmente accesibles), ya que un 76% de los genes causales putativos se detectaron solo en tejidos difícilmente accesibles como los del cerebro.

La integración de datos genéticos y transcriptómicos proporcionará excelentes oportunidades de mejorar los tratamientos para los trastornos mentales. Los descubrimientos genéticos pueden acelerar el reposicionamiento de fármacos mediante la identificación de genes que son afectados directamente por compuestos farmacéuticos existentes, una estrategia conocida como reorientación de fármacos[7,8]. El desarrollo de un nuevo fármaco tarda un promedio de 13-15 años y cuesta 2.500-3.500 millones de dólares, con solo una probabilidad de ~10% de que un nuevo tratamiento sea aprobado satisfactoriamente por las autoridades sanitarias. En cambio, la reorientación de fármacos permite una mayor eficiencia y costes más bajos, pues los fármacos candidatos ya tienen establecidos sus perfiles de seguridad en los ensayos clínicos de fase I, con un tiempo estimado hasta la aprobación de 6,5 años y un costo promedio de 350 millones de dólares. Los fármacos vinculados a patologías, mediante estudios genéticos, tienen el doble de probabilidades de ser clínicamente aprobados en comparación con fármacos sin tales vínculos[7].

TWAS añade valor más allá de la genética pues proporciona información esencial respecto a si un fármaco probablemente

revertirá patrones de expresión de genes en los pacientes y, por consiguiente, podría revertir el fenotipo de la enfermedad. Por ejemplo, si un gen asociado a una enfermedad muestra niveles sub-regulados de expresión de genes en pacientes, podríamos tratar de identificar un fármaco que aumente la expresión de dicho gen, mientras que los fármacos que disminuyen esa expresión pueden no ser beneficiosos e incluso empeorar síntomas de la enfermedad. So et al[9], utilizando PrediXcan, identificaron diversos fármacos de reorientación potenciales, muchos de los cuales fueron relevantes en trastornos mentales. Esperamos que en estudios futuros se exploren fármacos con diferentes mecanismos de acción que revelen fármacos candidatos que aún no se prescriben en el tratamiento de enfermedades psiquiátricas (como fármacos para respuesta inmune).

En conclusión, estudios genéticos a gran escala proporcionan abundante información de relevancia clínica directa. La integración con otros tipos de datos de -ómica será esencial para dilucidar mecanismos biológicos, identificar nuevos fármacos y trasladar los hallazgos a la clínica.

Eske M. Derks[1], Eric R. Gamazon[2-5]
[1]QIMR Berghofer, Translational Neurogenomics Group, Brisbane, Australia; [2]Division of Genetic Medicine, Department of Medicine, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA; [3]Vanderbilt Genetics Institute, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN, USA; [4]Data Science Institute, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA; [5]Clare Hall, University of Cambridge, Cambridge, UK

1. Howard DM, Adams MJ, Clarke TK et al. Nat Neurosci 2019;22:343-52.
2. Pardinas AF, Holmans P, Pocklington AJ et al. Nat Genet 2018;50:381-9.
3. Gamazon ER, Wheeler HE, Shah KP et al. Nat Genet 2015;47:1091-8.
4. The GTEx Consortium. Nature 2017;550:204-13.
5. Gamazon ER, Segrè AV, van de Bunt M et al. Nat Genet 2018;50:956-67.
6. Gamazon ER, Zwinderman AH, Cox NJ et al. Nat Genet 2019;51:933-40.
7. Nelson MR, Tipney H, Painter JL et al. Nat Genet 2015;47:856-60.
8. Fava M. World Psychiatry 2018;17:28-9.
9. So HC, Chau CK, Chiu WT et al. Nat Neurosci 2017;20:1342-9.

DOI:10.1002/wps.20702

(Derks EM, Gamazon ER. Transcriptome-wide association analysis offers novel opportunities for clinical translation of genetic discoveries on mental disorders. World Psychiatry 2020;19:113-114)

Validación de tecnologías de fenotipificación digital para uso clínico: la importancia crítica de la "resolución"

La fenotipificación digital, definida como la recolección de datos *in situ* de fenotipos de personas utilizando dispositivos digitales, es un método cada vez más atractivo para comprender y tratar los trastornos psiquiátricos[1]. La popularidad de este método refleja, en parte, la cercana ubicuidad de teléfonos inteligentes, geolocalización, medios sociales y otras técnicas de registro conductual y fisiológico en muchas sociedades modernas. Estas tecnologías son relativamente económicas y a menudo generan corrientes de datos continuos que pueden recolectarse sin obstrucciones mientras las personas realizan su rutina cotidiana. Esto tiene el beneficio de ampliar los límites geográficos de la evaluación mucho más allá del contexto clínico tradicional y puede potencialmente mejorar la eficacia y reducir el coste de diversas intervenciones.

Hasta la fecha hay una cantidad impresionante de estudios que demuestran "prueba de principio/concepto" para una amplia gama de tecnologías[2]. El material voluminoso que suele generar estas tecnologías conduce fácilmente a "big data" y requiere complejos métodos informáticos para comprenderlos. De hecho, en la literatura hay gran cantidad de algoritmos que muestran precisiones impresionantes para predecir una serie de situaciones y eventos clínicos utilizando estas tecnologías. Sin embargo, a nuestro entender ninguno se ha aprobado para uso psiquiátrico o en psicología clínica por ninguna agencia regulatoria gubernamental, y pocos, o ninguno, han sido adoptados por profesionales clínicos, pacientes u organizaciones. Esto contrasta notablemente con la medicina en términos más generales, que ha adoptado un gran número de tecnologías objetivas ambulatorias para un número creciente de soluciones de evaluación y tratamiento[3].

Consideramos que las dificultades para implementar estas tecnologías reflejan, en parte, una falta de recursos psicométricos para evaluarlas y comprenderlas con eficacia[4]. Tradicionalmente, se evalúan parámetros de fenómenos psiquiátricos/psicológicos utilizando la fiabilidad y la validez. La fiabilidad se refiere a la consistencia de una medida en el curso del tiempo (fiabilidad de prueba–repetición de la prueba), aspectos individuales del parámetro (como consistencia interna), informantes (como fiabilidad interevaluador) y situaciones (como fiabilidad situacional). Por otra parte, la validez se ocupa de la precisión de la medición, evaluada con base en la estructura putativa (por ejemplo, validez estructural) y en la convergencia potencial con constructos conceptualmente relacionados (como medición convergente) y no relacionados (como validez discriminativa), y criterios clínicamente relevantes (como validez de criterio concomitante y predictivo).

Cabe destacar que la fiabilidad y la validez de parámetros en psiquiatría clínica están muy por debajo de los aceptables en otras ciencias. Los valores de fiabilidad que explican el 50% de la varianza en la puntuación, por lo general, se consideran aceptables[5]. Los valores de validez son incluso interpretados de manera más liberal: por ejemplo, medidas que muestran una varianza de solapamiento inferior al 50% con medidas conceptualmente relevantes se suelen considerar aceptables, y hasta buenas o excelentes[2]. Tal magnitud de varianza inexplicada sería inaceptable en muchas ciencias aplicadas de medicina, física, química, ingeniería, biología, cómputo, informática y afines.

¿Por qué la fiabilidad y la validez son insuficientes para comprender los fenómenos psiquiátricos? Los fenotipos psiquiátricos no son estáticos en el tiempo y el espacio. Cuando se miden utilizando enfoques de suficientemente "alta resolución" vemos que, por ejemplo, la psicosis varía en función de la cercanía a situaciones estresantes, los síntomas borderline principalmente surgen en función de la proximidad a "objetos" interpersonales, y el deseo de consumir sustancias aparece y desaparece junto a señales relacionadas con sustancias[2,6]. Incluso constructos psicológicos como narcicismo y cognición varían considerablemente durante épocas temporales y espaciales utilizando medidas de alta resolución[6,7]. Por ejemplo, los efectos de "ocaso", que implican deterioro progresivo de los recursos cognitivos fluidos durante el día, son distintivos de muchos trastornos neurodegenerativos y un objetivo potencialmente útil para distinguir demencia de depresión.

Las medidas clínicas utilizadas en la actualidad ofrecen información escasa respecto a la dinámica temporal y espacial subyacente

a los fenotipos psiquiátricos. Las entrevistas clínicas estructuradas, los rasgos de la personalidad, los inventarios de síntomas y las medidas de funcionamiento, por lo general se basan en respuestas autonotificadas y observaciones/información colaterales que se obtienen transversalmente durante una interacción espacialmente "confinada" (es decir, una consulta clínica), y por lo general tienen instrucciones imprecisas con respecto a cómo se modifican facetas específicas del constructo en función de características temporales y espaciales. Asímismo, son escasas o nulas las medidas clínicas de uso frecuente que proporcionan datos que pueden escalarse durante periodos definidos por el usuario o en contextos espaciales claramente operacionales.

Imagíne que, por ejemplo, la psicosis de un paciente se pudiera comprender utilizando una interfaz similar a mapas geográficos en línea. Se podría "hacer un alejamiento" (disminuir la resolución) para observar síntomas de psicosis en el curso de días, semanas y meses; y se podría hacer un "acercamiento" (aumento de la resolución) para observar si la psicosis cambia sistemáticamente en función de la hora (por ejemplo, empeora por la noche) o condiciones espaciales (por ejemplo, empeora al interactuar con determinados compañeros). Esta serie de datos e interfaz dinámicos proporcionaría oportunidades sin precedente para comprender trastornos psiquiátricos y personalizar las intervenciones farmacológicas, psicosociales y de emergencia.

Así como la fiabilidad y la validez de parámetros biomédicos de, por ejemplo, la glucosa o la frecuencia cardiaca[3], solo se notifican y evalúan en circunstancias específicas y controladas, de la misma manera la fiabilidad y la validez de las técnicas de fenotipificación digital deberían entenderse en función del tiempo y el espacio. Las tecnologías de fenotipificación digitales no son "fiables y válidas" en sí mismas, pero pueden tener fiabilidad y validez bajo circunstancias específicas y para fines específicos. La notificación de las características psicométricas con respecto a características temporales y espaciales relevantes puede ayudar a guiar la implementación de tecnologías de fenotipificación digital, mejorar la interpretación de sus datos, y potencialmente ayudar a optimizar la señal y reducir el ruido. Es concebible que esto puede mejorar los parámetros de fiabilidad y validez de manera que se aproximen a los de las pruebas biomédicas en términos más generales.

Para ilustrar de qué manera la resolución puede mejorar los esfuerzos de validación de la fenotipificación digital, debe considerar las tecnologías de procesamiento del lenguaje natural que se utilizan para cuantificar la psicosis. Un análisis rápido de la literatura revela que se ha establecido la "validez", por cuanto la convergencia moderada está documentada entre diversas características del lenguaje semántico derivado de las computadoras y las evaluaciones de síntomas clínicos de referencia ("estándar oro")[8]. Esta estrategia para la validación parece inadecuada cuando se considera la discordancia de resolución entre estas medidas, de manera que la primera se deriva de análisis sistemático de muestras de lenguaje breves procuradas durante una interacción clínica o tarea cognitiva, bastante artificial, y la última representa una calificación ordinal asignada por un profesional clínico en base a una entrevista clínica ampliada[9]. Estas evaluaciones reflejan características temporales y espaciales muy diferentes, y de ahí que no resulten sorprendentes los fracasos para encontrar una amplia convergencia. Si bien los algoritmos basados en el lenguaje automático que conectan tecnologías de fenotipificación digital y evaluaciones clínicas han demostrado una precisión impresionante; por lo general también han ignorado la desigualdad manifiesta en la resolución entre estas variables y no han demostrado la posibilidad de generalización a nuevas muestras, actividades de conversación o parámetros clínicos[2,9].

A nuestro entender, por lo general no se tiene en cuenta la resolución en la investigación de la fenotipificación digital. Para que la fenotipificación digital de trastornos psiquiátricos pueda considerarse equiparable a la de trastornos biomédicos más generales, su evaluación psicométrica debe ser precisa, de forma similar. Esta precisión se puede lograr a través de la consideración deliberada de la "resolución".

Alex S. Cohen[1], Elana Schwartz[1], Thanh Le[1], Tovah Cowan[1], Christopher Cox[1], Raymond Tucker[1], Peter Foltz[2], Terje B. Holmlund[3], Brita Elvevåg[3]

[1]Department of Psychology, Louisiana State University, Baton Rouge, LA, USA; [2]Department of Psychology, University of Colorado, Boulder, CO, USA; [3]Department of Clinical Medicine, University of Tromsø – Arctic University of Norway, Tromsø, Norway

1. Insel TR. World Psychiatry 2018;17:276-7.
2. Cohen AS. Psychol Assess 2019;31:277-84.
3. Rodbard D. Diabetes Technol Ther 2016;18(Suppl. 2):S3-13.
4. Holmlund TB, Foltz PW, Cheng J et al. Psychol Assess 2019;31:292-303.
5. Koo TK, Li MY. J Chiropr Med 2016;15:155-63.
6. Wright AGC, Hopwood CJ. Assessment 2016;23:399-403.
7. Salthouse TA. Neuropsychology 2007;21:401-11.
8. Cohen AS, Elvevåg B. Curr Opin Psychiatry 2014;27:203-9.
9. Elvevåg B, Foltz PW, Rosenstein M et al. Schizophr Bull 2017;43:509-13.

DOI:10.1002/wps.20703

(Cohen AS, Schwartz E, Le T, Cowan T, Cox C, Tucker R, et al. Validating digital phenotyping technologies for clinical use: the critical importance of "resolution". World Psychiatry 2020;19:114-115)

Asegurando la calidad del apoyo psicológico (WHO EQUIP): desarrollando una fuerza operativa global competente

A nivel global, la gran mayoría de las personas con trastornos de la salud mental no reciben atención efectiva. Entre las personas que padecen depresión, solo 1 de cada 5 en los países con altos ingresos y 1 de cada 27 en países con ingresos bajos y medianos reciben tratamiento mínimamente adecuado[1]. Hay una escasez de personal sanitario capacitado en la atención mental, y solo un profesional sanitario capacitado por cada 10.000 habitantes en la mayoría de países[2]. Una acción clave para mejorar el acceso a la atención mental es expandir los servicios de apoyo psicológico y psicosocial que proporcionan diversos equipos en diferentes entornos[3].

En la actualidad se cuenta con buena evidencia que indica que personas no especializadas en salud mental pueden proporcionar efectivamente intervenciones psicológicas, pero se deben capacitar y supervisar adecuadamente[4]. Entre el personal no especializado hay profesionales de atención primaria, trabajadores comunitarios, trabajadores psicosociales, maestros, familiares y compañeros. Sin embargo, a diferencia de los profesionales con licencia para quienes hay asociaciones profesionales que garantizan estándares, no suele haber sistemas o mecanismos establecidos que verifiquen que el personal no especializado tiene suficiente capacitación y

supervisión para alcanzar una competencia mínima que permita que intervengan de manera eficaz y segura. Esto plantea un interrogante: ¿cómo pueden los gobiernos y la población general asegurarse de que personas no especializadas proporcionen atención de calidad?

Una forma de abordar este reto es establecer métodos de capacitación basados en competencia y medidas de evaluación de competencia que gobiernos, organizaciones no gubernamentales y otras instituciones puedan utilizar como referencia para definir las habilidades para una atención segura y eficaz. Las medidas de competencia se pueden utilizar para determinar quién es o no competente y también para ajustar la supervisión y la capacitación complementaria a fin de cubrir lagunas en las habilidades. Tener presente objetivos de competencia también incluye la duración de la capacitación y el contenido que puede necesariamente variar entre diversos sitios o colectivos. Los enfoques de capacitación basados en la competencia ya han resultado exitosos en diversos campos asistenciales en contextos con bajos recursos, incluyendo cirugía y atención obstétrica[5,6].

Para facilitar la capacitación en apoyo psicosocial, tratamientos psicológicos y habilidades fundamentales de ayuda, basadas en la competencia, la Organización Mundial de la Salud (OMS) está desarrollando la plataforma EQUIP (Asegurando la calidad en el apoyo psicológico) (https://www.who.int/mental_health/emergencies/equip/en/).

La plataforma EQUIP se alinea con el trabajo de la OMS en la cobertura universal de salud, que está estableciendo modelos de competencia en diferentes campos de la asistencia a la salud. EQUIP será un recurso en línea para ayudar a coordinadores de programa y formadores a utilizar evaluaciones de competencia para evaluar las formaciones y para retroalimentar los resultados de competencia que apoyen al desarrollo de estudiantes y modifiquen los planes de estudios.

La plataforma comprenderá tutoriales sobre implementación de evaluaciones de competencia, que incluyen cómo lograr fiabilidad entre evaluadores con estándares de puntuación global y cómo utilizar juegos de rol para evaluar la competencia. Incluirá una guía para capacitadores sobre programas de capacitación basados en competencia, y para la implementación y adaptación de intervenciones psicológicas. Además, la plataforma EQUIP ofrecerá módulos de capacitación sobre factores comunes que se pueden seleccionar en base a los resultados de evaluación de competencia. Los factores comunes son elementos generales de apoyo psicosocial y atención psicológica –como habilidades de comunicación, empatía, colaboración, y alianza entre profesionales y pacientes– que son componentes vitales para que cualquier intervención resulte eficaz[7].

El contenido de la plataforma EQUIP se ha fundamentado en un taller de teoría de cambio al que asistieron interesados en servicios de salud mental y psicosocial con diferentes experiencias prácticas en diversos contextos globales. El personal de EQUIP ha revisado manuales y materiales de capacitación para intervenciones proporcionadas por no especialistas con eficacia demostrada en estudios aleatorizados controlados. Esto ha facilitado la identificación de competencias para factores comunes y clases específicas de intervenciones psicológicas (como técnicas cognitivas, interpersonales, de resolución de problemas, conductuales y enfocadas al trauma).

EQUIP comprenderá una herramienta de evaluación de competencia, la ENACT (Intensificación de la Evaluación de Factores Terapéuticos Comunes), que se ha desarrollado para la evaluación basada en juego de roles de habilidades de apoyo a la salud mental y psicosocial para profesionales no especializados y especialistas en diferentes culturas, contextos y tipos de intervenciones[8,9]. Además, se está desarrollando y evaluando un área de herramientas de evaluación de competencias basadas en ENACT. A continuación describimos brevemente quién, cómo, dónde y cuándo se puede utilizar EQUIP.

¿Quién puede utilizar EQUIP? EQUIP está dirigido a capacitadores, supervisores y coordinadores de proyectos que implementan apoyo psicosocial e intervenciones psicológicas.

¿Cómo se puede utilizar EQUIP? EQUIP se puede utilizar para mejorar planes de implementación, evaluaciones de competencia de capacitados, y currículos de capacitación y supervisión en factores comunes que acompañan las intervenciones manuales. También se pueden utilizar las evaluaciones de competencia para ayudar a la selección de capacitados y guiar la certificación institucional una vez logrados los objetivos mínimos de habilidades.

¿Dónde se puede utilizar EQUIP? EQUIP será una plataforma online de recursos con formatos sin conexión.

¿Dónde se puede utilizar EQUIP? Para refinar la plataforma y sus materiales, se está desarrollando EQUIP mediante un enfoque de diseño centrado en personas, a fin de promover su aplicabilidad e interacción, y que se pondrá inicialmente a prueba en varios países. Tras las pruebas iniciales, los materiales estarán disponibles en inglés, árabe y español.

Finalmente, EQUIP pretende ser un recurso que se irá transformando de forma interactiva en base a la retroalimentación de la comunidad global de profesionales. Abordar las necesidades de salud mental y psicosocial exige un crecimiento radical de la fuerza operativa global para garantizar una implementación segura y eficaz del apoyo psicosocial y de las intervenciones psicológicas basadas en la evidencia. La plataforma EQUIP pondrá a disposición capacitación basada en competencias y recursos de evaluación, que serán adaptables a los contextos y necesidades de organizaciones y profesionales locales.

Brandon A. Kohrt[1], Alison Schafer[2], Ann Willhoite[3], Edith van't Hof[2], Gloria A. Pedersen[1], Sarah Watts[2], Katherine Ottman[1], Kenneth Carswell[2], Mark van Ommeren[2]

[1]Department of Psychiatry, George Washington University, Washington, DC, USA; [2]Department of Mental Health and Substance Use, World Health Organization, Geneva, Switzerland; [3]Bureau of Democracy, Conflict and Humanitarian Assistance, United States Agency for International Development (USAID), Washington, DC, USA

La financiación para la iniciativa WHO EQUIP de la OMS está proporcionada por USAID. Los autores son los únicos responsables de las opiniones expresadas en esta carta y no necesariamente representan los puntos de vista, decisiones o políticas de las instituciones a las cuales están afiliados.

1. Thornicroft G, Chatterji S, Evans-Lacko S et al. Br J Psychiatry 2017;210:119-24.
2. World Health Organization. Mental health atlas 2017. Geneva: World Health Organization, 2018.
3. Fairburn CG, Patel V. Am J Psychiatry 2014;171:495-8.
4. Singla DR, Raviola G, Patel V. World Psychiatry 2018;17:226-7.
5. McCullough M, Campbell A, Siu A et al. World J Surg 2018;42:646-51.
6. Ameh CA, Kerr R, Madaj B et al. PLoS One 2016;11:e0167270.
7. Wampold BE. World Psychiatry 2015;14:270-7.
8. Kohrt BA, Jordans MJD, Rai S et al. Behav Res Ther 2015;69:11-21.
9. Kohrt BA, Mutamba BB, Luitel NP et al. Int Rev Psychiatry 2018;30:182-98.

DOI:10.1002/wps.20704

(Kohrt BA, Schafer A, Willhoite A, van't Hof E, Pedersen GA, Watts S, et al. Ensuring Quality in Psychological Support (WHO EQUIP): developing a competent global workforce. World Psychiatry 2020;19:115-116)

Definiendo el aislamiento social patológico: criterios diagnósticos propuestos para el hikikomori

A finales de la década de los 90, una forma grave y prolongada de aislamiento social, generalmente observado entre adolescentes y jóvenes en tránsito a la edad adulta, llamó la atención en Japón. Denominado "hikikomori", recientemente ha pasado de verse como un típico problema japonés a un problema con posibles complicaciones globales para la salud[1]. Este cambio ha sido impulsado por la evidencia creciente de hikikomori en estudios epidemiológicos, series de casos clínicos y reportes de medios de comunicación en todo el mundo[2].

A medida que ha aumentado la atención hacia el hikikomori en diferentes culturas y países, lo mismo ha ocurrido con la importancia de establecer una definición clara y consistente del trastorno. Hace alrededor de una década, se desarrollaron criterios diagnósticos preliminares[3] y una entrevista diagnóstica semiestructurada[4]. En la última década, hemos adquirido, junto a otros en este nuevo campo de investigación, una experiencia más amplia en la evaluación, tratamiento y seguimiento de una serie de individuos con hikikomori, así como de sus familiares, en Japón y en otros países. Esto ha facilitado una evolución de nuestra comprensión biopsicosocial del trastorno[4,5], y una percepción aguda de las limitaciones de sus primeras definiciones. Consideramos que ha llegado el momento de ofrecer una propuesta actualizada de criterios diagnósticos para el hikikomori, que presentamos a continuación.

Hikikomori es una forma de aislamiento social patológico o aislamiento social cuya característica esencial es el aislamiento físico en el propio domicilio. La persona debe cumplir los siguientes criterios: a) aislamiento social marcado en el propio domicilio; b) duración del aislamiento social continuo de un mínimo de 6 meses; c) alteración funcional importante o malestar asociado al aislamiento social.

Los individuos que esporádicamente salen de su domicilio (2-3 días/semana), raras veces abandonan su domicilio (1 día/semana o menos), o raras veces dejan un sola habitación pueden caracterizarse como leves, moderados o graves, respectivamente. Los individuos que abandonan su domicilio con frecuencia (4 o más días/semana), por definición, no cumplen los criterios para hikikomori. Debe tenerse en cuenta la duración continua estimada de aislamiento social. Los individuos con una duración mínima de 3 meses (no 6) de aislamiento social deben clasificarse como pre-hikikomori. La edad de inicio suele ser durante la adolescencia o el adulto joven. Aunque, el inicio después de la tercera década de vida no es infrecuente, y amas de casa y ancianos que cumplen los criterios antes señalados pueden también recibir el diagnóstico.

Vale la pena resaltar cuatro aspectos de esta definición revisada del hikikomori. En primer lugar, la conducta de permanecer confinado en el domicilio -el aspecto físico del aislamiento y de mantenerse socialmente aislado- sigue siendo una característica central y definitoria del hikikomori. Sin embargo, la definición añade la aclaración respecto a qué frecuencia de salir fuera del domicilio se califica de "aislamiento social marcado en el propio domicilio". En segundo lugar, se ha eliminado el requisito de evitar situaciones y relaciones sociales. En nuestras entrevistas de evaluación para diagnóstico de hikikomori[5], los individuos suelen referir escasas relaciones sociales significativas y poca interacción social, pero niegan evitar la interacción social. Muchos profesionales clínicos a menudo se preguntan sobre lo que distingue hikikomori del trastorno de ansiedad social, y esta falta de evitación es una de las principales diferencias.

En tercer lugar, el sufrimiento o la alteración funcional deben evaluarse cuidadosamente. Aunque la alteración del funcionamiento del individuo es vital para que se considere hikikomori como un estado patológico, puede no estar presente el malestar subjetivo. Nuestras entrevistas clínicas detalladas con personas con hikikomori[4] han revelado que muchos de hecho se sienten satisfechos con su aislamiento social, sobre todo en la fase más temprana del trastorno. Los pacientes a menudo describen una sensación de alivio al poder escapar de las realidades dolorosas de la vida fuera de los límites de su hogar. Sin embargo, a medida que se prolonga la duración del aislamiento social, la mayoría de personas con hikikomori comienza a referir malestar, como sentimientos de soledad[4].

En cuarto lugar, hemos eliminado otros trastornos psiquiátricos como criterio de exclusión para hikikomori. Resulta claro que este trastorno tiende a presentarse simultáneamente con otros trastornos[6,7]. En nuestra opinión, la frecuencia de trastornos concomitantes aumenta la importancia de abordar el aislamiento social como un problema de salud. Es posible que hikikomori (aislamiento social patológico) se presente simultáneamente con diversos trastornos psiquiátricos como un factor que contribuye a la psicopatología, de manera similar a como la catatonia y los ataques de pánico ahora se enumeran como criterios específicos de varios diagnósticos de trastornos mentales.

Con los avances en las tecnologías digitales y de comunicación que proporcionan alternativas a la interacción social en persona, hikikomori puede convertirse en un problema cada vez más relevante. Esperamos que estos criterios diagnósticos simplificados puedan ayudar a estandarizar la evaluación y fomentar la comparación transcultural del hikikomori.

Takahiro A. Kato[1], Shigenobu Kanba[1], Alan R. Teo[2-4]
[1]Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan; [2]VA Portland Health Care System, HSR&D Center to Improve Veteran Involvement in Care, Portland, OR, USA; [3]Department of Psychiatry, Oregon Health & Science University, Portland, OR, USA; [4]School of Public Health, Oregon Health & Science University and Portland State University, Portland, OR, USA

Este trabajo fue financiado parcialmente con becas del Ministerio de Educación, Cultura, Deporte, Ciencia y Tecnología, Japón (JP16H06403); la Agencia Japonesa para la Investigación Médica y Desarrollo (JP17dk0307047, JP18dk0307075, JP18dm0107095); la Sociedad Japonesa para la Promoción de la Ciencia (JP26713039, JP15K15431, JP16H03741, JP18H04042, JP16H02666); la Fundación para la Investigación Médica SENSHIN; y el Proyecto de Investigación Conjunta Bilateral JSPS entre Estados Unidos y Japón. A.R. Teo está financiado por un Premio al Desarrollo Profesional (CDA 14-428) de US Veterans Health Administration Health Service Research and Development (HSR&D) y el HSR&D Center to Improve Veteran Involvement in Care. Las opiniones expresadas en esta carta son de los autores y no necesariamente reflejan la postura o política del US Department of Veterans Affairs o del Gobierno de los Estados Unidos. Los autores desean agradecer a F. Lu sus útiles comentarios a la versión inicial de esta carta.

1. Kato TA, Kanba S, Teo AR. World Psychiatry 2018;17:105-6.
2. Wu AFW, Ooi J, Wong PWC et al. Lancet Psychiatry 2019;6:195-6.
3. Teo AR, Gaw AC. J Nerv Ment Dis 2010;198:444-9.
4. Teo AR, Fetters MD, Stufflebam K et al. Int J Soc Psychiatry 2015;61:64-72.
5. Hayakawa K, Kato TA, Watabe M et al. Sci Rep 2018;8:2884.
6. Teo AR, Stufflebam K, Saha S et al. Psychiatry Res 2015;228:182-3.
7. Malagon-Amor A, Martin-Lopez LM, Corcoles D et al. Psychiatry Res 2018; 270:1039-46.

DOI:10.1002/wps.20705

(Kato TA, Kanba S, Teo AR. Defining pathological social withdrawal: proposed diagnostic criteria for hikikomori. World Psychiatry 2020;19:116-117)

Guía alemana sobre la esquizofrenia revisada y basada en la evidencia y en el consenso

La Asociación Alemana para Psiquiatría, Psicoterapia y Psicosomática (DGPPN) acaba de concluir y publicar su guía nacional revisada sobre esquizofrenia[1].

Esta guía está basada en la evidencia y en el consenso de acuerdo con los criterios metodológicos para las guías clínicas que cumplen la más alta norma de calidad (S3) de la Comisión Permanente de Guías de la Asociación Alemana de Sociedades Médicas y Científicas (AWMF)[2]. La norma S3 está basada en la evidencia científica, incluyendo búsqueda y gradación sistemática de la literatura, evaluación y adaptación de guías internacionales de alta calidad disponibles, así como un consenso formal científicamente fundamentado por medio de procesos de grupo nominales, conferencias de consenso estructuradas y posible uso adicional del método Delphi[2].

Para el proceso de revisión, la guía se dispuso en módulos específicos por tema, que fueron actualizados por miembros de los Grupos Directivo, Experto y de Consenso de la Asociación. Intervinieron en el proceso 38 miembros, que incluyen representantes de asociaciones médicas y otras asociaciones de la fuerza operativa de todos los campos que intervienen en el diagnóstico, tratamiento y cuidado de la esquizofrenia; grupos defensores de pacientes y familiares, así como más de 20 expertos de diferentes disciplinas relacionadas con el tema.

Se implementaron procedimientos operacionales estandarizados para lidiar con todos los potenciales conflictos de interés económicos y no económicos. La guía fue sometida a varios pasos de revisión interna y externa, incluyendo una fase de consulta al público, y fue financiada por la DGPPN sin ningún apoyo público, ministerial o de la industria. El grupo que elaboró la guía emitió un total de 162 recomendaciones y 8 declaraciones. El documento está disponible en forma gratuita en la página web de la AWMF (www.awmf.org), en versión completa (en alemán) y abreviada (en alemán e inglés).

La guía está estructurada en siete módulos, que abarcan todas las áreas de diagnóstico, tratamiento y manejo de la esquizofrenia. En el módulo 1 se describen los principios generales de la atención a la esquizofrenia, mientras que el módulo 2 se enfoca al diagnóstico diferencial (que incluye enfermedades raras como la psicosis autoinmune) y a la detección de trastornos somáticos concomitantes que pueden ocasionar un exceso de mortalidad. El módulo 3 describe los aspectos generales del tratamiento, se enfoca en planes de tratamiento específicos para la etapa del desarrollo, y resalta la necesidad de la toma de decisiones compartida.

El módulo 4 incluye las intervenciones terapéuticas disponibles en la esquizofrenia. El submódulo 4a abarca todos los aspectos de los tratamientos farmacológicos y biológicos, con particular énfasis en la prevención y el tratamiento de los efectos secundarios. El submódulo 4b se centra en intervenciones psicoterapéuticas y psicosociales y en la atención a la familia. El submódulo 4c proporciona recomendaciones terapéuticas bajo circunstancias clínicas especiales, como enfermedades mentales concomitantes (por ejemplo, depresión, trastorno por estrés postraumático o trastorno obsesivo compulsivo), agitación y agresividad, trastornos por uso de sustancias (tabaco, alcohol y cannabis), catatonia; infancia, adolescencia y tercera edad; embarazo y lactación materna; así como personas en riesgo de psicosis. El submódulo 4d abarca aspectos de la rehabilitación médica, social y ocupacional.

El módulo 5 se refiere a la coordinación del cuidado y ofrece recomendaciones para una cooperación integrada de todos los proveedores de servicio. Lo más importante, el grupo que elaboró la guía también produjo recomendaciones para la dotación de personal necesario en la atención hospitalaria psiquiátrica a fin de garantizar un tratamiento óptimo basado en la guía. El módulo 6 evalúa el coste-efectividad de los tratamientos, y el módulo 7 cubre la gestión de calidad en el tratamiento y atención a la esquizofrenia.

La guía alemana proporciona recomendaciones con diferente fuerza (A: recomendamos; B: sugerimos; 0: puede considerarse; KKP: recomendación basada en la buena práctica clínica o en expertos), con base en la terminología del sistema GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) modificado[3].

Son ejemplos de recomendaciones especialmente importantes las siguientes[1]: a) ofrecer control periódico de la salud física a todas las personas con esquizofrenia; b) evaluar y clasificar los síntomas sugestivos de trastornos médicos concomitantes típicos en todo paciente con esquizofrenia; c) facilitar pruebas de resonancia magnética a toda persona con un primer episodio de esquizofrenia; d) proporcionar tratamiento antipsicótico agudo y de mantenimiento utilizando la dosis más baja posible a toda persona con esquizofrenia; e) seleccionar un fármaco antipsicótico basándose principalmente en el perfil de efectos secundarios; f) determinar la duración del tratamiento de mantenimiento de forma individualizada, ofreciendo la posibilidad de una supresión temprana (por ejemplo, para reducir la carga de efectos secundarios), pero también para un tratamiento de larga duración en cada etapa de la enfermedad (a fin de reducir la probabilidad de recaídas); g) ofrecer monoterapia con clozapina tan pronto como se cumplan los criterios de resistencia al tratamiento, y farmacoterapia combinada con antipsicóticos solo si no se logra una respuesta adecuada mediante la monoterapia con tres antipsicóticos diferentes, entre ellos clozapina; h) ofrecer electroterapia convulsiva en casos de catatonia; i) proporcionar intervenciones psicosociales, intervenciones de ejercicio y/o metformina (o topiramato) para el sobrepeso; j) ofrecer terapia cognitiva conductual (TCC), psicoeducación e intervenciones en la familia a toda persona con esquizofrenia; k) desarrollar planes de crisis y disposiciones terapéuticas anticipadas a fin de evitar ingresos obligatorios; l) ofrecer principalmente TCC más que fármacos antipsicóticos a las personas con riesgo de desarrollar psicosis; y m) esperar dos semanas antes de cambiar de fármacos antipsicóticos en caso de síntomas depresivos, pero también ofrecer un antidepresivo añadido en caso de síndrome depresivo importante. Estos ejemplos resaltan el alcance del contenido de la guía, pero no deben utilizarse en la práctica clínica sin consultar el texto original.

En comparación con las guías NICE (National Institute for Health and Care Excellence del Reino Unido)[4], la guía alemana está poniendo más énfasis en las situaciones clínicas difíciles específicas y cuenta con la intervención de una amplia gama de participantes, lo que aumenta su representatividad y aceptación.

Estamos planeando presentar las principales guías para la esquizofrenia actualmente disponibles, incluida la nuestra, para una verificación sistemática de la calidad mediante el empleo del instrumento AGREE (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation), tal y como se ha realizado con anteriores versiones de la guía[5].

En el futuro, consideramos que la WPA, y otras asociaciones y participantes internacionales, deberían desarrollar una "guía central" internacional de gran calidad, basada en la mejor evidencia disponible y en un consenso internacional "neutro". Las asociaciones psiquiátricas nacionales, y otras, así como otros participantes, deberían adaptar luego esta guía a las necesidades especiales de los sistemas sanitarios nacionales. Esto podría mejorar potencialmente la atención general a los pacientes con esquizofrenia, armonizar el tratamiento entre los países y reducir los costes de desarrollo de la guía para cada país.

Wolfgang Gaebel[1], Peter Falkai[2], Alkomiet Hasan[2]
[1]Department of Psychiatry and Psychotherapy, LVR-Klinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Medical Faculty, Düsseldorf, Germany; [2]Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Hospital Munich, Munich, Germany

1. German Society for Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatics. S3-Leitlinie Schizophrenie. www.awmf.org.
2. German Association of the Scientific Medical Societies. Guidance manual and rules for guideline development. www.awmf.org.
3. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD et al. J Clin Epidemiol 2013;66:719-25.
4. National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2014.
5. Gaebel W, Riesbeck M, Wobrock T. Int Rev Psychiatry 2011;23:379-87.

DOI:10.1002/wps.20706

(Gaebel W, Falkai P, Hasan A. The revised German evidence- and consensus-based schizophrenia guideline. World Psychiatry 2020;19:117-119)

La esquizofrenia como manipulación del comportamiento parasitario: ¿podemos unir las piezas de un rompecabezas evolutivo?

Resulta perturbador que el diagnóstico de esquizofrenia todavía se asocia a un pobre pronóstico en lo que respecta a la calidad de vida y al funcionamiento social, y que la esperanza de vida de personas con este diagnóstico se reduce casi 14,5 años en comparación con la población general[1]. En las últimas décadas, esto ha cambiado muy poco, pese a la investigación intensiva en el desarrollo farmacológico y el tratamiento psicológico. Esto exige nuevas ideas en torno a la etiología del trastorno que faciliten el camino a nuevos enfoques terapéuticos.

Aun cuando es indiscutible que la esquizofrenia tiene un alto componente hereditario, décadas de investigación no han logrado encontrar una respuesta concluyente respecto a su biología genética. Uno de los pocos hallazgos replicados es que los genes relacionados con la competencia inmune desempeñan un papel significativo, sobre todo los del complejo de histocompatibilidad mayor[2]. Tampoco está claro por qué los genes predisponentes han permanecido en la reserva genética, pese al efecto perjudicial sobre la reproducción, convirtiendo a la esquizofrenia en un "enigma evolutivo"[3].

La evidencia acumulada sugiere que algunos casos de esquizofrenia se asocian a una infección latente por Toxoplasma gondii, un protozoo que afecta a animales de sangre caliente[4]. En esencia, los individuos con anticuerpos anti *T. gondii* tienen un riesgo 2,7 veces mayor de esquizofrenia en comparación con sujetos no afectados; y el riesgo de esquizofrenia asociado a la infección supera con mucho el riesgo transmitido por cualquier gen individual que supuestamente interviene en la etiología del trastorno[4]. A la vista de cifras que indican que aproximadamente 2.000 millones de personas están infectadas por *T. gondii,* y observaciones de que el riesgo de infección por este agente depende de la constitución genética del complejo mayor de histocompatibilidad de una persona[2], hay una necesidad clara de estudiar estas relaciones con mayor detalle.

El ciclo reproductor de *T. gondii*es complejo, siendo los felinos el huésped definitivo para la reproducción sexual. Las heces de los felinos contienen ovoquistes, que pueden infectar huéspedes intermedios por vía oral. Allí, los bradizoítos de producción asexual se trasladan a cerebro, corazón y otros órganos, donde forman quistes y permanecen durante toda la vida del huésped. El ciclo reproductor de *T. gondii* se cierra cuando los felinos se alimentan de animales infectados a través de la depredación.

T. gondii tiene el potencial de manipular activamente la conducta del huésped intermedio para su propio beneficio reproductor. Los roedores infectados por *T. gondii,* por ejemplo, manifiestan menor vigilancia hacia los depredadores. Sorprendentemente, las ratas infectadas pierden su conducta de evitación innata al olor a orina de gato. De hecho, parecen acercarse a lugares que despiden olor a gato (orina) de una manera "suicida", aumentando así su riesgo de depredación.

Datos experimentales de estudios en roedores sugieren que el parásito manipula el recambio de dopamina del huésped y afecta las vías neurales glutamatérgicas, lo cual es del todo compatible con los modelos de neurotransmisores prevalentes de la esquizofrenia[5].

Sin embargo, ¿qué hay sobre las manifestaciones conductuales de la infección por *T. gondii* en huéspedes humanos? ¿Podría la esquizofrenia verse como una posible expresión fenotípica de la manipulación por el parásito?

De hecho, gran parte de los investigadores considera que la infección humana es un "accidente" de la exposición a *T. gondii*[4]. Sin embargo, desde un punto de vista evolutivo, es posible argumentar que los primeros humanos (y sus ancestros) genéticamente vulnerables eran un blanco tan lógico de convertirse en huésped intermedio, como lo son en la actualidad los roedores. La acción manipuladora de *T. gondii* en humanos podría haberse orientado a su exclusión de la comunidad social, pues en especies gregarias, como el *Homo Sapiens,* los individuos tienen el máximo riesgo de depredación cuando se aíslan del grupo social[6].

Siguiendo esta línea de razonamiento, muchos síntomas "centrales" asociados a la esquizofrenia respaldan la idea de que el trastorno puede ser la correlación fenotípica de la manipulación por *T. gondii* que, en última instancia, promueve la exclusión social. Por ejemplo, las alteraciones cognitivas sociales conducen a los pacientes a creer que otros tienen intenciones malévolas y, por tanto, dan lugar a ideas paranoides que ocasionan aislamiento social o agresividad en contra del percibido como autor, lo que finalmente favorece la marginación del individuo. Síntomas nega-

tivos como el embotamiento afectivo, la apatía o la abulia producen rechazo de otros, y muchos pacientes no experimentan la interacción social como compensadora[7]. En conjunto, es posible postular que los signos y síntomas típicos de la esquizofrenia pueden haber servido en el pasado a los intereses biológicos del parásito; es decir, aumentar el riesgo de víctima de depredación del huésped al forzar al individuo a abandonar o ser expulsado de su comunidad social.

Los enfoques terapéuticos actuales para la esquizofrenia dependen principalmente de la acción antidopaminérgica de fármacos antipsicóticos. Resulta interesante que algunos antipsicóticos poseen propiedades antiparasitarias, debido a similitudes químicas con plantas que son disuasivos naturales de parásitos[4]. Esto invita a conjeturas de que la eficacia de fármacos en el tratamiento de la esquizofrenia podría estar relacionada, en parte, con el efecto antiparasitario de los medicamentos. Sin embargo, los fármacos disponibles en la actualidad contra la infección por *T. gondii* no tienen el potencial de mejorar los síntomas de esquizofrenia.

La manipulación parasitaria de la conducta está extendida en la naturaleza, pero infrainvestigada como factor causante de enfermedad en humanos. Esto se debe a que el conocimiento sobre la interacción parásito-huésped y otros aspectos evolutivos relativos con la medicina todavía permanecen al margen de los planes de estudio en las facultades de medicina[8]. En consecuencia, profesionales clínicos y compañías farmacéuticas por igual se olvidan de los supuestos mecanismos de la acción parasitaria.

Sin embargo, si se tomaran medidas para el seguimiento de los conceptos evolutivos antes señalados, se podría ver la esquizofrenia como un "vestigio" ancestral de una época en que los primeros humanos eran presa de grandes felinos depredadores. Puede ser recomendable que en futuras investigaciones sobre la esquizofrenia se estudie el vínculo entre infección por *T. gondii,* sintomatología clínica que contribuye a la exclusión social y factores genéticos que implican al complejo mayor de histocompatibilidad y otros genes relevantes desde el punto de vista inmunitario como DISC1[9], algunos de los cuales han sido seleccionados positivamente durante la evolución humana.

Tarde o temprano podría resultar que hay una posibilidad de tratamiento causal de la esquizofrenia gracias al desarrollo de nuevos antibióticos contra la toxoplasmosis latente, en vez de (o además de) reiterar intentos por mejorar epifenómenos del trastorno.

Martin Brüne
Department of Psychiatry, Psychotherapy and Preventive Medicine, Ruhr-University Bochum, LWL University Hospital, Bochum, Germany

1. Liu NH, Daumit GL, Dua T et al. World Psychiatry 2017;16:30-40.
2. Blanchard N, Dunay IR, Schlüter D. Parasite Immunol 2015:37:150-8.
3. Brüne M. Neurosci Biobehav Rev 2004;28:41-53.
4. Webster JP, Kaushik M, Bristow GC et al. J Exp Biol 2013;216:99-112.
5. Howes O, McCutcheon R, Stone J. J Psychopharmacol 2015;29:97-115.
6. Tomasello M. Eur J Soc Psychol 2014;44:187-94.
7. Lee J, Jimenez AM, Reavis EA et al. Schizophr Bull 2019;45:620-8.
8. Abed R, Brüne M, Wilson DR. World Psychiatry 2019;18:370-1.
9. Kano SI, Hodgkinson CA, Jones-Brando L et al. Mol Psychiatry 2020;25:194-205.

DOI:10.1002/wps.20637

(Brüne M. Schizophrenia as parasitic behavior manipulation: can we put together the pieces of an evolutionary puzzle? World Psychiatry 2020;19:119-120)

La neumonía puede ser más frecuente y tener más desenlaces mortales con clozapina que con otros antipsicóticos de segunda generación

En 2005, la US *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos exigió que se insertara una advertencia en el envase de los antipsicóticos de segunda generación (ASGs), indicando que el uso de esos medicamentos se asociaba con un aumento de la mortalidad en personas de edad avanzada con trastornos de la conducta. Una de las causas de defunción mencionada en el informe de la FDA fue neumonía.

Desde entonces, los datos han indicado progresivamente que pacientes en tratamiento con clozapina son particularmente propensos a desarrollar neumonía. En Taiwán, Hung et al[1] descubrieron que la clozapina era el único antipsicótico, con un claro efecto dependiente de la dosis, asociado con un incremento del riesgo de neumonía recurrente (cociente de riesgo ajustado = 1,40); y los pacientes reexpuestos al fármaco tenían mayor riesgo que los que lo recibieron únicamente antes de la neumonía inicial. En un estudio estadounidense retrospectivo de 25 meses, la neumonía se produjo en 34% de los pacientes tratados con clozapina (cociente de probabilidades = 4,07 en comparación con la población general), mientras que no hubo aumento significativo del riesgo de neumonía asociada al uso de risperidona[2]. En un estudio de 12 años en otro hospital estadounidense, la neumonía fue la causa principal de ingresos médicos en pacientes con clozapina (19% de casos)[3].

El aumento de riesgo de neumonía por clozapina puede explicarse por las alteraciones de la deglución comunes a todos los ASGs; por el mayor riesgo de sedación e hipersalivación que conlleva la clozapina; y por los efectos no bien conocidos de la clozapina sobre el sistema inmune[4].

La neumonía durante el tratamiento con clozapina puede ser especialmente letal. En un estudio británico de suspensión de fármacos, se observaron cinco defunciones a causa de neumonía en 529 pacientes tratados con clozapina, y ninguna entre 250 pacientes tratados con risperidona a largo plazo[5]. En el registro danés, Rodhe et al[6] exploraron la miocarditis en los primeros dos meses después de iniciada la clozapina entre 3.262 pacientes ambulatorios. Ninguna de las 26 defunciones se debió a miocarditis, mientras que la neumonía produjo 7 defunciones (2,1 por 1.000 pacientes), convirtiéndose de lejos en la principal causa de muerte.

Desde 2002, se han publicado muchos casos de intoxicación por clozapina durante neumonía y otras infecciones graves. En una revisión sistemática de la literatura hasta 2016 se identificaron 40 casos[7]. La inflamación libera citocinas que inhiben la princi-

pal enzima metabólica de la clozapina, CYP1A2, que aumenta los niveles de clozapina. La clozapina tiene un estrecho rango terapéutico, y la inflamación grave durante la neumonía puede causar intoxicación por clozapina, lo que posiblemente conduce a muerte por mayor riesgo de hipersalivación, sedación, aspiración o incluso arritmias[4].

Aquí proporcionamos nuevos datos obtenidos de VigiBase, la base de datos global de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que recibe casos notificados espontáneamente de reacciones adversas sospechosas a fármacos, de 134 países en todo el mundo, y en la actualidad incluye casi 20 millones de notificaciones.

El 9 de abril de 2019, realizamos una búsqueda en la base de datos de la OMS para identificar informes de neumonía relacionada con clozapina y otros tres ASGs, los utilizados con más frecuencia a nivel mundial: risperidona, quetiapina y olanzapina. En el caso de la clozapina encontramos 4.865 informes de neumonía, que corresponde al 3,5% de los informes de clozapina en la base de datos y supera los 1.195 esperados si la clozapina hubiera seguido la tendencia general de la notificación en la base de datos (0,9% de los informes relacionados con neumonía). Un análisis estadístico estándar de estos datos, combinando la reducción estadística y los intervalos de confianza bayesianos para el cociente observado/esperado, indica una fuerte asociación estadística ($p<0,001$). Además, tal asociación se observó en análisis diferentes para todos los grupos de edad en adultos y en países de América, Asia, Europa y Oceanía, lo que reduce la probabilidad de que se deba a artefactos de notificación o duplicación de casos. Por el contrario, hubo menos notificaciones de las esperadas en VigiBase para los otros ASGs: 393 versus 845 para risperidona, 622 versus 650 para quetiapina, y 493 versus 529 para olanzapina. Lo más importante, el número de notificaciones de neumonía con resultados mortales fue espectacularmente más elevado para clozapina (1.577) que para los otros ASGs (141, 105 y 147).

Dado que los 1.577 desenlaces mortales por neumonía parecieron fueron muy elevados, comparamos este hallazgo con otros resultados mortales notificados asociados a clozapina. El segundo resultado mortal notificado fue paro cardiaco, con 943 casos. Solo se notificaron 212 resultados mortales en 4.775 casos de agranulocitosis. Encontramos 144 desenlaces mortales en 2.694 informes de miocarditis.

Nuestros análisis de la base de datos de la OMS resalta que la neumonía es una posible causa importante de muerte en pacientes con clozapina, pero se deben tener en cuenta explicaciones alternativas para los patrones de notificación observados. La risperidona, la quetiapina y la olanzapina se prescriben, cada una de ellas, con mucha mayor frecuencia que la clozapina en todo el mundo, pero el número total de notificaciones en VigiBase es más alto para la clozapina. Esto puede reflejar la vigilancia más estrecha de pacientes tratados con clozapina, aunque no puede explicar la mayor proporción de reportes de neumonía, incluidos los desenlaces fatales asociados. Por otra parte la clozapina se suele utilizar en pacientes más resistentes al tratamiento, que pueden ser los más graves, de manera que no se puede descartar que estos pacientes corran más riesgo de presentar neumonía o morir a causa de la misma[4].

Los estudios publicados claramente sugieren que el tratamiento con clozapina a largo plazo se asocia con menos frecuencia a mortalidad por todas las causas que el uso de otros antipsicóticos[8], pero prevenir las muertes por neumonía puede reducir también la mortalidad, pues la neumonía puede estar matando a muchos más pacientes tratados con clozapina que la agranulocitosis o la miocarditis, dato que se resalta en el prospecto adjunto en el envase. Si otros estudios, sobre todo de los fiables registros escandinavos, confirman y amplían el hallazgo danés de que la neumonía comienza a producir la muerte de pacientes con clozapina en los primeros 2 meses de tratamiento, puede ser necesario advertir sobre la neumonía en el prospecto del envase de la clozapina. Hasta entonces, dos medidas simples pueden ayudar a los profesionales clínicos a disminuir el riesgo de mortalidad en pacientes con clozapina durante la neumonía. En primer lugar, se debe decir a pacientes y familias que llamen al psiquiatra si el paciente presenta fiebre o algún signo evidente de una infección grave. En segundo lugar, si el paciente tiene fiebre o una elevación de la proteína C reactiva, el profesional clínico debe prestar atención a cualquier signo de intoxicación por clozapina (incluyendo sedación, hipersalivación o mioclonía) y determinar urgentemente los niveles de clozapina (por la mañana temprano antes de la medicación), para descartar la intoxicación por clozapina. Ante la falta de acceso rápido a la determinación de los niveles de clozapina, el psiquiatra puede considerar reducir a la mitad la dosis de clozapina hasta que se haya resuelto la infección/inflamación.

Jose de Leon[1], Emilio J. Sanz[2], G. Niklas Norén[3], Carlos de las Cuevas[4]

[1]Mental Health Research Center at Eastern State Hospital, Lexington, KY, USA; [2]Department of Physical Medicine and Pharmacology, School of Medicine, University of La Laguna, Canary Islands, Spain; [3]Uppsala Monitoring Centre, Uppsala, Sweden; [4]Department of Internal Medicine, Dermatology and Psychiatry, School of Medicine, University of La Laguna, Canary Islands, Spain

Los autores agradecen a los centros nacionales que forman parte del Programa para la Vigilancia Internacional de Fármacos de la OMS y contribuyen con informes a la VigiBase. Sin embargo, las conclusiones de este estudio no necesariamente son las de los diversos centros ni de la OMS.

1. Hung GC, Liu HC, Yang SY et al. J Clin Psychiatry 2016;77:60-6.
2. Stoecker ZR, George WT, O'Brien JB et al. Int Clin Psychopharmacol 2017; 32:155-60.
3. Leung JG, Hasassri ME, Barreto JN et al. Psychosomatics 2017;58:164-72.
4. Cicala G, Barbieri MA, Spina E et al. Expert Rev Clin Pharmacol 2019;12: 219-34.
5. Taylor DM, Douglas-Hall P, Olofinjana O et al. Br J Psychiatry 2009;194:165-7.
6. Rohde C, Polcwiartek C, Kragholm K et al. Acta Psychiatr Scand 2018;137: 47-53.
7. Clark SR, Warren NS, Kim G et al. Schizophr Res 2018;192:50-6.
8. Vermeulen JM, van Rooijen G, van de Kerkhof MPJ et al. Schizophr Bull 2019;45:315-29.

DOI:10.1002/wps.20707

(de Leon J, Sanz EJ, Norén GN, de las Cuevas C. Pneumonia may be more frequent and have more fatal outcomes with clozapine than with other second-generation antipsychotics. World Psychiatry 2020;19:120-121)

Intervención precoz en psicosis en países con bajos y medianos ingresos: una iniciativa de la WPA

Se ha considerado que los servicios especializados de intervención precoz en la psicosis (EIP) son "el avance más positivo en los servicios de salud mental desde el inicio de la atención comunitaria"[1]. El desarrollo y la implementación de servicios EIP especializados en países con altos ingresos se llevó a cabo en base en la "hipótesis del periodo crítico", que postulaba que los pobres resultados en psicosis se acumulaban en los primeros 2-5 años desde el inicio del trastorno[2], y que la duración más prolongada de la psicosis no tratada (DUP) se asociaban a resultados más desfavorables[3].

La intervención precoz incorpora tres paradigmas diferentes: asistencia asertiva y basada en evidencia de alta calidad por equipos de especialistas en el primer episodio de psicosis; detección precoz de casos no tratados en la comunidad (es decir, acortamiento de la DUP); e intervenciones para jóvenes con alto riesgo clínico (CHR) -también conocido como riesgo ultraelevado (UHR)- de presentar un trastorno psicótico[4,5].

Los datos más consistentes provienen de estudios de atención especializada en EIP versus el tratamiento habitual, que muestran mejores resultados clínicos y funcionales a corto y a mediano plazo en aquellos que reciben asistencia EIP[6], así como coste-efectividad de la EIP[7], mientras que los datos de intervenciones de CHR/UHR efectivas específicas para prevenir la aparición de psicosis aún no están claros[8,9].

Casi el 80% de todos los pacientes con primer episodio de psicosis viven en países con bajos y medianos ingresos (LMICs), donde los servicios de salud mental son escasos y la mayoría de personas no reciben ningún tipo de cuidado en salud mental[10]. La brecha del tratamiento psiquiátrico -la diferencia entre quienes necesitan asistencia psiquiátrica y los que la reciben- es extraordinariamente considerable en LMICs[11]. En ausencia de una asistencia adecuada, muchas personas con trastornos psicóticos en los LMICs terminan retenidas, descuidadas o simplemente abandonadas.

Pese a la carga de trastornos psicóticos no tratados o tratados en forma inadecuada, la escasez de recursos en los LMICs -financiación inadecuada, falta de servicios básicos y escasez de profesionales capacitados- significa que no es factible establecer servicios EIP especializados cuando incluso se carece de la atención básica para los trastornos mentales.

Sin embargo, aunque los modelos "occidentales" de asistencia no pueden simplemente extrapolarse a los LMICs, debería ser posible incorporar los principios y "componentes terapéuticos" de la intervención precoz en contextos de asistencia psiquiátrica rutinaria en los LMICs, en todos los niveles de atención: primaria (comunitaria), secundaria y terciaria especializada (cuando existan)[12,13].

Para cumplir este reto, la WPA ha establecido un Panel Internacional de Asesores Expertos para desarrollar una serie de prioridades, guías y recomendaciones para la intervención temprana en LMICs. En mayo de 2019 tuvo lugar una reunión inicial en Coventry, Reino Unido.

En esta reunión, un pequeño grupo de expertos estuvo de acuerdo en las necesidades y prioridades que podrían guiar el desarrollo de estrategias de intervención precoz en LMICs dentro de las limitaciones existentes por los escasos recursos.

El grupo llegó a un consenso en varios puntos importantes, de la manera siguiente:

- La intervención precoz en los LMICs necesita un enfoque de salud pública coordinado, con un paquete integral de atención gratuita en el punto asistencial.
- Los principios de intervención precoz se pueden integrar significativamente en las estructuras de servicio existentes en los LMICs.
- Las comunidades LMCI son entidades dinámicas con fortalezas, recursos y potencial inexplorado, sobre todo en forma de capital social derivado de la interconectividad, la reciprocidad y las redes asistenciales, que pueden ofrecer oportunidades innovadoras para integrar el cuidado psiquiátrico en los procedimientos de búsqueda de ayuda existentes.
- Tal integración debería ocurrir en paralelo con la concienciación en salud mental y las campañas anti-estigma.
- El camino hacia la asistencia psiquiátrica en LMICs debe estudiarse cuidadosamente para identificar puntos "maleables" en los que las intervenciones estratégicas de salud pública puedan ayudar a facilitar el acceso temprano a la atención, reduciendo así la DUP.
- Los servicios deben atender la psicosis ampliamente identificada (incluidos los trastornos de ánimo con síntomas psicóticos) más que la esquizofrenia más estrechamente definida.
- Las intervenciones han de adaptarse al ámbito cultural, ser apropiadas, accesibles y aceptables. El principio rector deberían ser las intervenciones eficaces, utilizadas mientras se mantiene la dignidad y la forma menos restrictiva de trabajar con los usuarios de los servicios.
- Algunos grupos son especialmente vulnerables, como los vagabundos, los jóvenes sin apoyo familiar y los grupos de migrantes que huyen de conflictos, por lo que merecen atención especial.
- La WPA debería aprovechar su alcance y fortalezas para propugnar por una mayor financiación de la asistencia psiquiátrica en los LMICs con campañas dirigidas a la reforma asistencial basada en la evidencia.

El grupo está planeando una reunión de mayor alcance a principios de 2020, donde se acordarán guías y recomendaciones formales, y se adoptarán como parte de la iniciativa de la WPA.

Swaran P. Singh[1], Afzal Javed[2], en nombre del WPA Expert International Advisory Panel for Early Intervention in Psychosis
[1]Centre for Mental Health and Wellbeing Research, University of Warwick, Warwick, UK; [2]President Elect, World Psychiatric Association

El Panel Internacional de Asesores Expertos de la WPA está integrado por S. Borgwardt, M. Broome, R. Chithiramohan, S. Farooq, P. French, J.O. Johannessen, R. Krishnadas, E. lacoponi, S. Lawrie, P. Mallikarjun, S. Marwaha, C. Mohan, H.-J. Möller, S. Rathod, N. Sartorius, F. Schultze-Lutter, T.G. Schulze, A. Soghoyan, N. Stefanis, A. Thampi y J. Walter

1. The Schizophrenia Commission. The abandoned illness: a report from the Schizophrenia Commission. London: Rethink Mental Illness, 2012.
2. Birchwood M, Todd P, Jackson C. Br J Psychiatry 1998;172(Suppl. 33):53-9.
3. Boonstra N, Klaassen R, Sytema S et al. Schizophr Res 2012;142:12-9.
4. Singh SP. Br J Psychiatry 2010;196:343-5.

5. McGorry PD, Hartmann JA, Spooner R et al. World Psychiatry 2018;17:133-42.
6. Correll CU, Galling B, Pawar A et al. JAMA Psychiatry 2018;75:555-65.
7. Aceituno D, Vera N, Prina AM et al. Br J Psychiatry 2019;215:388-94.
8. Davies C, Cipriani A, Ioannidis JPA et al. World Psychiatry 2018;17:196-209.
9. Schultze-Lutter F, Klosterkötter J, Gaebel W et al. World Psychiatry 2018;17:107-8.
10. Farooq S. Br J Psychiatry 2013;202:168-9.
11. Patel V, Prince M. JAMA 2010;303:1976-7.
12. Rathod S, Pinninti N, Irfan M et al. Health Serv Insights 2017;10:1178632917694350.
13. Hanna F, Barbui C, Dua T et al. World Psychiatry 2018;17:367-8.

DOI:10.1002/wps.20708

(Singh SP, Javed A, on behalf of the WPA Expert International Advisory Panel for Early Intervention in Psychosis. Early intervention in psychosis in low- and middle-income countries: a WPA initiative. World Psychiatry 2020;19:122)

La iniciativa para Educación, Ciencia, Publicación e Investigación (ESPRI) de la WPA: reactivando proyectos científicos en países con bajos y medianos ingresos

La misión central de la WPA es promover el avance de la psiquiatría y la salud mental en todo el mundo. Fomentar un entorno que permita el aprendizaje y la investigación modernos es una parte integral de las herramientas de la WPA para lograr esta misión.

A nivel del Comité Ejecutivo de la WPA, las Secretarías para Educación, Publicaciones Científicas y Secciones Científicas colaboran estrechamente para construir y mantener ese entorno[1]. Por lo tanto, un nuevo proyecto firmado por la WPA, la Iniciativa para Educación, Ciencia, Publicación e Investigación (ESPRI), inicialmente propuesta y conceptuada por la Secretaría de Secciones Científicas y posteriormente desarrollada y aprobada completamente por todos los miembros del Comité Ejecutivo, ha sido ahora lanzada como una iniciativa conjunta para estimular la educación, publicaciones y proyectos de investigación innovadores en países con bajos y medianos ingresos (LMICs).

Los resultados del proyecto EMERALD sobre sistemas de salud mental emergentes en los LMICs han alertado a la comunidad psiquiátrica global sobre los diversos retos que se plantean a los servicios de salud mental sostenibles, la transferencia del conocimiento y la investigación[2,3]. Pero, también han resaltado, cómo una buena coordinación de las redes de miembros, las actividades para el desarrollo de capacidades, y la difusión pueden provocar cambios.

La ESPRI de la WPA tiene como propósito estimular los aspectos científicos de estas redes. Sabiendo que el bajo nivel de financiación acordado para la salud mental en los LMICs es un impedimento importante para poner en práctica ideas prometedoras, ESPRI tiene como objetivo impulsar proyectos mediante la provisión de fondos iniciales para grupos de investigación.

Idealmente, estos proyectos deberían integrarse y ayudar a desarrollar aún más las respectivas configuraciones educativas[4-6]. Se invita a los solicitantes a proponer cualquier tipo de proyecto de investigación que les gustaría poner en marcha. Los proyectos pueden ser sobre cualquier tema, desde la epidemiología hasta la biología o la ética. Pueden incluir sofisticados trabajos experimentales o ser proyectos de investigación basados principalmente en la literatura, que la WPA estará feliz de compartir con la comunidad psiquiátrica en general[7,8].

Los proyectos propuestos deberían idealmente estar en línea con el Plan de Acción actual de la WPA[9] y estar coordinados en estrecha colaboración con una o varias Secciones Científicas de la WPA. Siempre que sea factible, la WPA insta a sus Centros Colaboradores a brindar apoyo a una propuesta de ESPRI. Se recomiendan encarecidamente los esfuerzos intersectoriales y la participación de los psiquiatras en las primeras fases de su carrera profesional. Aunque recibimos con beneplácito un rol activo por parte de investigadores de los países que no son LMICs en los proyectos propuestos, solicitamos que los investigadores principales en una solicitud a ESPRI se basen principalmente en un centro LMIC.

En este momento, la WPA ha apartado una suma de 15.000 dólares USA para premiar tres proyectos por año, y los primeros proyectos se seleccionaron a fines de 2019. El Comité Ejecutivo es consciente de que una suma inicial de 5.000 dólares puede no ser suficiente para implementar un proyecto a gran escala o a largo plazo y, por tanto, hará lo posible por asegurar más financiación en el futuro. Sin embargo, la idea fundamental de ESPRI no es proporcionar fondos integrales, sino más bien generar recursos para impulsar un proyecto piloto o un estudio de prueba de concepto.

La financiación inicial de ESPRI tiene como finalidad acompañarse con fondos que los solicitantes hayan podido obtener a través de sus respectivas instituciones, organizaciones de financiación nacionales y/o internacionales, agencias gubernamentales, organizaciones no gubernamentales y/o industria. Estos fondos paralelos no necesariamente tienen que ser en efectivo, sino que también pueden ser servicios en especie como personal, espacio o apoyo logístico que sea equivalente a un mínimo de 5.000 dólares USA.

La idea de aceptar fondos de contrapartida en especie en vez de apoyo en efectivo se desarrolló en debates con psiquiatras de África en el Congreso Regional de la WPA que tuvo lugar en Addis Abeba, Etiopía, en noviembre de 2018, teniendo en cuenta los escasos recursos económicos disponibles en los LMICs. Asimismo, para asegurar el equiparamiento de fondos en especie será necesario activar las redes de partes interesadas antes mencionadas y, por tanto, serán en sí y por sí mismas un valor añadido para el avance de las infraestructuras de salud mental en el país o región respectivos.

En el esfuerzo de la WPA por minimizar la carga logística para los solicitantes, hemos introducido un sencillo procedimiento de solicitud. A los solicitantes de una concesión de ESPRI se les pide que proporcionen una propuesta de una página en que esbocen la idea de su proyecto, un curriculum vitae de dos páginas de cada investigador principal (hasta un total de cinco), prueba de los fondos equivalentes, y aprobación por el Presidente de por lo menos una Sección Científica de la WPA, así como aprobación de un comité de ética de investigación local, si procede.

Hasta que se disponga de una página para ESPRI en el sitio web de la WPA, el paquete de solicitud deberá enviarse por correo electrónico a la Secretaría de la WPA. El proyecto deberá completarse en los tres años siguientes a la entrega de los fondos. Se han de enviar informes anua-

les en los que se describa el progreso del estudio y el monto de fondos que se han utilizado. Las publicaciones basadas en los resultados de la investigación habrán de reconocer la financiación aportada por la WPA.

Un comité de revisión evaluará las propuestas, el cual estará integrado por hasta diez miembros provenientes de las Secciones Científicas de la WPA. A los solicitantes cuyas propuestas no sean seleccionadas para financiación, se les animará a reenviar una propuesta revisada si lo recomienda el comité.

El Comité Ejecutivo de la WPA espera recibir un buen número de propuestas de gran calidad que muestren el potencial innovador de psiquiatras y expertos en salud mental de los LMICs. Creemos sinceramente que la investigación en LMICs y en temas relacionados con LMICs la han de iniciar y llevar a cabo investigadores con un conocimiento profundo del país o región respectiva o que tengan su sede en la región.

El nuevo programa insignia ESPRI de la WPA está dirigido a estos investigadores. Tiene como propósito minimizar, si no superar, los obstáculos de infraestructuras, logísticos o financieros iniciales. También esperamos que ESPRI atraiga la atención de patrocinadores privados o corporativos, interesados en respaldar la investigación en salud mental global de vanguardia, más allá de las instituciones de investigación tradicionales y bien financiadas de los países con altos ingresos.

Thomas G. Schulze[1,2]
[1]WPA Secretary for Scientific Sections; [2]Institute of Psychiatric Phenomics and Genomics (IPPG), University Hospital, LMU Munich, Munich, Germany

1. Schulze TG. World Psychiatry 2018;17:373-4.
2. Chisholm D, Docrat S, Abdulmalik J et al. BJPsych Open 2019;5:e68.
3. Ayuso-Mateos JL, Miret M, Lopez-Garcia P et al. BJPsych Open 2019;5:e72.
4. Ndetei D, Nyamai D. Int Rev Psychiatry (in press).
5. Torales J, González I. Int Rev Psychiatry (in press).
6. Pinto da Costa M, Dima K, Ng RMK. World Psychiatry 2019;18:243-4.
7. Botbol M. World Psychiatry 2019;18:242-3.
8. Kallivayalil RA. World Psychiatry 2019;18:239.
9. Herrman H. World Psychiatry 2019;18:368-9

DOI:10.1002/wps.20709

(Schulze TG. The WPA Education, Science, Publication, and Research Initiative (ESPRI): jumpstarting scientific projects in low- and middle-income countries. World Psychiatry 2020;19:123-124)

El sitio web de la WPA: nuevas y fáciles funciones

El sitio web de la WPA (www.wpanet.org) se ha rediseñado con varias funciones nuevas y está en marcha desde mayo de 2019. El sitio web cuenta ahora con una serie de características que lo convierten en una herramienta útil y práctica. A continuación se destacan varias de estas innovaciones.

Una nueva característica inicial es que el sitio web puede acceder y aprovechar los avances que se van produciendo con regularidad. De esta manera, el sistema se está actualizando constantemente con las últimas mejoras tecnológicas. Utilizamos una especie de enfoque "seleccionar y mezclar" que nos permite añadir las capacidades más útiles para nuestros visitantes y descartar las que no lo son. Por ejemplo, hemos añadido un sistema de búsqueda potente y la capacidad para traducir a múltiples idiomas. En el sitio se utiliza un sistema de navegación sencillo e intuitivo que permite a los usuarios encontrar el contenido que necesitan a través de diversos caminos diferentes[1-3].

En lo que respecta a datos (de acuerdo con Google Analytics), tenemos aproximadamente 150 visitantes por día en nuestro sitio. La mayoría de estos visitantes provienen de Estados Unidos. Los cinco países principales que utilizan nuestro sitio son Estados Unidos, Brasil, India, Reino Unido y Australia. De las personas que visitan nuestro sitio, alrededor del 85% son nuevos visitantes y 15% son visitantes recurrentes. Los usuarios consultan 4-5 páginas de nuestro sitio web por visita.

Las consultas alcanzan considerablemente su punto máximo cuando la Secretaría de la WPA envía algo. También vimos un gran aumento en las visitas (como era de esperar) durante el Congreso Mundial de Psiquiatría que tuvo lugar en Lisboa, en agosto de 2019, con más de 1.500 visitas durante los tres días del congreso.

Cuando están en nuestro sitio, aproximadamente el 10% de los visitantes utiliza el botón de búsqueda para encontrar lo que desean. Los restantes utilizan la navegación. Esto es una buena señal, pues significa que las personas están encontrando lo que necesitan utilizando solo la navegación.

La mayoría de los visitantes en nuestro sitio buscan información sobre congresos, seguido estrechamente de publicaciones (aproximadamente la mitad de ellos se dirige a la World Psychiatry). Después de esto, las visitas se centran en las Secciones Científicas (en su mayor parte solicitudes para integrarse), Noticias y, finalmente, Educación[4-10]. Tenemos un promedio de 1-2 solicitudes y peticiones para ser incluidos en nuestra lista de correo, cada día, recibidas a través del sitio web.

Para mejorar todavía más el sitio web, estamos trabajando actualmente en varias características nuevas. Estamos a punto de lanzar todos nuestros formularios de aplicación para el co-patrocinio y la educación médica continuada (CME) como envíos online. Esto significa que los usuarios ya no tendrán que descargar y rellenar formularios a mano, luego escanearlos y enviarlos a la Secretaría de la WPA con diversos documentos adjuntos. En su lugar, podrán simplemente recopilarlos en forma electrónica, cargar cualquier documento adjunto y enviar todo en una sesión. Desde luego, esto también representará grandes beneficios en el otro extremo, ya que la Secretaría de la WPA no tendrá que gestionar todo en forma manual.

También estamos próximos a lanzar una nueva función de pago digital, que permitirá hacer pagos a la Secretaría directamente a través del sitio web (para cuotas de congresos, peticiones de CME y, eventualmente, suscripciones de miembros también). Estamos ampliando nuestras páginas de educación para asegurar que todos tengamos nuestros recursos formativos accesibles a través de un punto central. Esta es una de las grandes partes del trabajo que se está llevando a cabo entre bastidores y será una herramienta realmente útil para nuestros miembros y otros interesados.

El nuevo formato del sitio web garantiza que tengamos la información más actualizada a nuestro alcance. Nos permite añadir noticias conforme se van produciendo y proporcionar a los visitantes una experiencia más interactiva. Este es un nuevo comienzo, ya que estamos trabajando entre bastidores, agregando más materiales y orientándolos con más precisión, de manera que cada usuario pueda encontrar la información relevante para él/

ella, e introduciendo procesos cada vez más automatizados.

Esperamos que nuestro trabajo colaborativo convierta al sitio web de la WPA en un instrumento para introducir cambios innovadores en psiquiatría y salud mental.

Roy Abraham Kallivayalil
WPA Secretary General

1. Herrman H. World Psychiatry 2019;18:368-9.
2. Kallivayalil RA. World Psychiatry 2019;18:239.
3. Kallivayalil RA. World Psychiatry 2018;17:238-9.
4. Botbol M. World Psychiatry 2019;18:242-3.
5. Schulze TG. World Psychiatry 2018;17:373-4.
6. Ng RMK. World Psychiatry 2018;17:374-5.
7. Adler Cohen MA, Makurumidze G, Pereira LF et al. World Psychiatry 2019;18:240-1.
8. Giordano GM, Borgwardt S. World Psychiatry 2019;18:241-2.
9. Monteleone AM, Fernandez-Aranda F, Voderholzer U. World Psychiatry 2019;18:369-70.
10. Abed R, Brüne M, Wilson DR. World Psychiatry 2019;18:370-1.

DOI:10.1002/wps.20710

(Kallivayalil RA. The WPA website: newer user-friendly functions. World Psychiatry 2020;19: 124)

Declaración de la postura de la WPA en torno a la salud en prisión y curriculum

El objetivo central de la WPA es trabajar a nivel global, siguiendo la Declaración de Madrid[1], para salvaguardar la asistencia psiquiátrica y el tratamiento de las personas que lo requieran. Esta salvaguarda tiene especial importancia para las personas de grupos vulnerables o marginados, y para quienes reciben asistencia falta de ética o equidad[2,3].

Las personas en prisión son uno de estos grupos. Su número internacional se estima en más de 11 millones, habiendo aumentado esta cifra un 24% desde el 2000[4], y se sabe que presentan mayores niveles de trastornos físicos y mentales que la población general, y muestran altas tasas de suicidio y mayores tasas de mortalidad tras ser puestas en libertad[5].

Aunque se pretende que los derechos humanos de las personas en prisión sean salvaguardados por diversos instrumentos de derechos humanos acordados internacionalmente[6,7], están sujetos a violaciones en numerosos países del mundo. Estas violaciones, que pueden causar o exacerbar trastornos físicos y mentales, pueden adoptar muchas formas. Pueden abarcar un periodo excesivo de tiempo en detención antes del juicio, condiciones insalubres o faltas de higiene en prisión, hacinamiento, agresiones físicas y sexuales, violencia desenfrenada y sin control, alimentos de baja calidad, atención médica inadecuada, reclusión en aislamiento excesiva, castigo corporal, y la aplicación de la pena de muerte[8,9].

Dada la situación peligrosa que afrontan muchos prisioneros en diversas partes del mundo, y el fracaso frecuente de los países para corregir las violaciones a los derechos humanos cuando existen, la elaboración de una declaración de la postura de la WPA y el curriculum en este campo, es oportuna y a la vez necesaria. Trabajamos con colegas de los cinco continentes para desarrollar esta declaración de postura que sirva de guía para la práctica en este campo, así como un programa curricular para facilitar la formación de estudiantes de medicina, personal de atención a la salud y de prisiones[10].

La WPA cree firmemente en la prestación de cuidados sanitarios equitativos y éticos en las prisiones y detesta el tratamiento inhumano y degradante que con regularidad se ha descrito en este ámbito. Por consiguiente se han adoptado las siguientes posturas fundamentales:

- La WPA espera que todos los gobiernos sean claros en relación con el objetivo de sus prisiones para garantizar que todo encarcelamiento sea razonable, proporcionado, decente y humano. No se debería deteriorar la salud ni exacerbarse las enfermedades como consecuencia del entorno de custodia o su régimen.
- La WPA apoya a los profesionales de la salud mental en su trabajo en prisiones; esto aplica sobre todo en el caso de discriminación adversa o inadecuada, o haya algún impedimento para practicar la medicina basada en la ética, o la necesidad de expresar deficiencias importantes.
- La WPA espera que las personas en prisión con desventajas sociales, físicas y mentales, tengan acceso a servicios de rehabilitación, que les permitan llevar vidas con un objetivo y económicamente viables, y sin actividad delictiva tras ser puestas en libertad.
- La WPA recomienda que las personas en prisión en todo el mundo, por lo menos en ocasiones, tengan acceso oportuno al mismo rango, cantidad y estándar de servicios de asistencia a la salud mental que están disponibles para los integrantes de la comunidad general.
- La WPA considera la evaluación y el tratamiento correctos de enfermedades entre las personas en prisión, como obligatorios, así como la promoción de la salud y el bienestar.
- La WPA reconoce los altos grados de morbilidad de la salud mental, salud física y del mal uso de sustancias, que presentan las personas en prisión. Debido a estos altos niveles de morbilidad, debería proporcionarse de forma universal un chequeo de salud en el momento del ingreso, y disponer fácilmente de evaluación y tratamiento eficaces de salud mental.
- La WPA comprende que la salud y los roles de la justicia pueden entrar potencialmente en conflicto, y los proveedores y profesionales de asistencia médica deberían idealmente funcionar independientemente del sistema judicial y ser apoyados por el sistema de asistencia sanitaria del país.
- La WPA sostiene el punto de vista claro de que los proveedores de atención médica nunca deben intervenir en castigos, tratamiento inhumano o degradante, o en tortura.
- La WPA espera que la Declaración de Derechos de Personas con Enfermedades Mentales y la Declaración de Derechos de Niños y Jóvenes con Enfermedades Mentales, se apliquen por igual a las personas en prisión, de la misma manera que se aplican a la comunidad general.
- La WPA considera que, para lograr que los sistemas de asistencia médica en prisión funcionen de manera óptima, deben implementarse procesos que garanticen la vigilancia independiente de las normas de prisión y sanitarias, con un fuerte sistema de quejas. Se deben reconocer y cumplir las necesidades de grupos vulnerables como mujeres, embarazadas, personas con discapacidad intelectual, e

individuos de grupos de lesbianas, gays, bisexuales y transgénero.

Andrew Forrester[1,2], Mary Piper[2]
[1]Greater Manchester Mental Health NHS Foundation Trust, Manchester, UK; [2]University of Manchester, Manchester, UK

1. World Psychiatric Association. Madrid Declarationon ethical standards for psychiatric practice. Madrid: World Psychiatric Association, 1996.
2. Herrman H. World Psychiatry 2018;17:236-7.
3. Herrman H. World Psychiatry 2019;18:113-4.
4. Walmsley R. World prison population list, 12th ed. London: Institute for Criminal Policy Research, 2018.
5. Fazel S, Baillargeon J. Lancet 2011;377:956-65.
6. United Nations General Assembly. The UN standard minimum rules for the treatment of prisoners (the Nelson Mandela Rules). New York: United Nations General Assembly, 2015.
7. Naylor B. Prison Serv J 2016;227:17-22.
8. Human Rights Watch Prison Project. Human rights abuses against prisoners. https://www.hrw.org.
9. Zinger I. Can J Criminol Criminal Justice 2006; 48:127-40.
10. Forrester A, Piper M, Chadda R et al. World Psychiatric Association prisoner mental and public health care curriculum. Geneva: World Psychiatric Association, 2017.

DOI:10.1002/wps.20711

(Forrester A, Piper M. The WPA's prison health position statement and curriculum. World Psychiatry 2020;19:125)

Trabajo conceptual para avanzar en la sofisticación psiquiátrica y neurocientífica: informe de la Sección de Filosofía y Humanidades en Psiquiatría de la WPA

Durante las últimas décadas, la psiquiatría se ha desarrollado considerablemente, también gracias a los avances neurocientíficos. Estos avances, no obstante, han revelado una gran cantidad de aspectos complejos que se reflejan, por ejemplo, en las actuales controversias en torno a la clasificación psiquiátrica[1]. En consecuencia, se ha elevado el listón para la sofisticación conceptual por el que la psiquiatría tiene que dar cuenta de estas complejidades teórica y clínicamente.

La física ha pasado por una situación similar. Su posterior giro hacia herramientas conceptuales dio lugar a una apertura de nuevas explicaciones y horizontes[2]. De la misma manera, la psiquiatría ahora está reconsiderando sus fundamentos conceptuales, en asociación con la neurociencia, con el objetivo de abordar sus complejidades. La Facultad de Filosofía de Oxford, por ejemplo, tiene muchos miembros del profesorado que trabajan en física o en psiquiatría y neurociencia cognitiva.

Este artículo informa sobre los progresos en este sentido, que ha sido competencia de la Sección de Filosofía y Humanidades en Psiquiatría de la WPA. Destacamos el ímpetu internacional detrás del progreso para el trabajo teórico y la práctica clínica.

La Sección de Filosofía y Humanidades en Psiquiatría de la WPA está estrechamente vinculada con la Red Internacional para la Filosofía y Psiquiatría (INPP), que comprende 43 asociaciones nacionales. Desde 1994, la INPP ha acogido 20 conferencias internacionales, de las cuales la mayor parte fueron respaldados por la WPA y la Sección, celebradas en cinco continentes. La 20º Conferencia Internacional tuvo lugar en Hong Kong en 2018, y la 21ª Conferencia Internacional se desarrolló del 22 al 24 de octubre de 2019, en Varsovia, Polonia.

Durante los últimos 25 años, se ha generado un vasto recurso de artículos académicos en la revista internacional, de revisión por expertos externos, Philosophy, Psychiatry & Psychology, publicada por Johns Hopkins University Press. Además, desde 2003, Oxford University Press ha publicado más de 50 libros en la serie International Perspectives in Philosophy and Psychiatry. Entre ellos, el Oxford Textbook of Philosophy and Psychiatry, el Oxford Handbook of Philosophy and Psychiatry de 73 capítulos, y el Oxford Handbook of Philosophy and Psychoanalysis. Todos estos volúmenes tienen un alcance fuertemente internacional, reflejando las ricas tradiciones de pensamiento y práctica disponibles para apoyar el desarrollo de la psiquiatría en todo el mundo.

Miembros de la Sección han contribuido a estas y otras iniciativas de publicación como editores y como autores. En la actualidad, la Sección está apoyando la producción del volumen International Perspectives in Values-based Practice: Case Studies and Commentaries, que aparecerá en Springer Nature.

Del vasto número de publicaciones académicas internacionales antes mencionado, se puede deducir mucho sobre las características específicas del progreso teórico y práctico que ofrece la asociación entre el trabajo empírico y conceptual en psiquiatría. Aquí resaltamos dos ejemplos: uno sobre la clasificación diagnóstica y otro sobre el enfoque basado en habilidades prácticas, relevante no solo para la psiquiatría sino también para el resto de la medicina.

Un Fórum reciente en World Psychiatry[3], con un artículo introductorio y una serie de comentarios, es un buen ejemplo de cómo el trabajo empírico y conceptual se integran en la clasificación diagnóstica de la psicopatología. Con antecedentes de formación clínica y filosófica, los autores del trabajo introductorio representan un consorcio que trabaja hacia una Taxonomía Jerárquica de la Psicopatología (Hi-TOP). A pesar de su énfasis en la cuantificación, su trabajo representa mucho en términos de trabajo conceptual. Por ejemplo, describen una jerarquía que fluctúa desde conceptos más generales y amplios hasta más específicos y estrechos. Resaltan también la necesidad de idear estrategias "para analizar similitudes y diferencias", y una necesidad de "coherencia en la conceptualización de toda la amplitud de la materia" ya que "una clasificación fragmentada tendría una utilidad limitada para retratar todo el panorama".

El título del artículo explícitamente declara su tema como conceptual. Los comentarios, algunos de los cuales son de autores miembros de nuestra Sección, aclaran las premisas, fortalezas y limitaciones del trabajo. La búsqueda de los comentarios es justamente la del trabajo conceptual: esclarecimiento de los conceptos y el razonamiento aplicado, sobre todo donde la complejidad del material dificulta bastante la claridad, como en el caso de la clasificación de la psicopatología.

El segundo ejemplo se origina a partir del riguroso trabajo conceptual que se basó en la teoría del valor filosófico para articular la complejidad de los valores en psiquiatría[4]. Esto ha dado como resultado el desarrollo de un nuevo enfoque basado

en habilidades para trabajar con valores complejos y conflictivos en la atención de la salud, la denominada práctica basada en valores (VBP). VBP es una aliada de la práctica basada en la evidencia: vincula la ciencia con las personas[5]. Aunque desarrollada originalmente en psiquiatría, VBP se está adoptando ahora en el resto de la medicina: por ejemplo, la disciplina principal en el Centro para la Práctica Basada en Valores, en Oxford, es la cirugía. Esto significa que la psiquiatría ha estado dirigiendo el camino para el resto de la medicina sobre cómo lidiar prácticamente con las opciones emergentes (y los valores que impulsan esas opciones) suscitadas por los avances científicos en medicina.

VBP es una aliada no solo de la práctica basada en la evidencia, sino también de una amplia gama de otras formas de trabajar con valores en medicina. Los ejemplos incluyen disciplinas tan conocidas como ética, legislación médica y economía sanitaria, pero también campos emergentes como el análisis de las decisiones. VBP añade a este creciente instrumental de métodos un interés específico y distintivo sobre la singularidad de valores del individuo. Esto es particularmente importante en psiquiatría, siendo clave para los procesos de recuperación que permiten generar conectividad, esperanza, identidad, significado y empoderamiento[6]; y se ha aprobado más ampliamente en medicina por los avances en la legislación de derechos humanos y en el derecho médico[7].

VBP es un ejemplo de cómo las alianzas entre la investigación conceptual y empírica han aportado recursos conceptuales que respaldan la psiquiatría y otras disciplinas para responder adecuadamente a las complejidades de la práctica clínica. VBP se origina en el análisis conceptual, pero se han observado asociaciones similares en el trabajo de miembros de la Sección que se han basado en otras tradiciones filosóficas, como fenomenología, ética, filosofías africanas y asiáticas.

Las alianzas inclusivas se reflejan por ejemplo en el reciente *Oxford Handbook of Phenomenological Psychopathology*[8] y en el *Oxford Handbook of Psychiatric Ethics*[9], una obra de dos volúmenes en la que colaboraron 149 autores de todo el mundo, abarcando, además de una gran parte del canon estándar de la ética psiquiátrica, dominios innovadores esenciales para comprometerse con la diversidad de valores producidos por los avances científicos en psiquiatría internacional.

Werdie van Staden[1], Kenneth W.M. Fulford[2], Michael Wong[3]

[1]Centre for Ethics and Philosophy of Health Sciences and Department of Psychiatry, Faculty of Health Sciences, University of Pretoria, Pretoria, South Africa; [2]St. Catherine's College, University of Oxford, Oxford, UK; [3]Department of Psychiatry, Li Ka Shing Faculty of Medicine, University of Hong Kong, Hong Kong, China

1. Maj M. World Psychiatry 2018;17:121-2.
2. Butterfield J, Earman J (eds). Philosophy of physics, Part A. Amsterdam: Elsevier, 2007.
3. Krueger RF, Kotov R, Watson D et al. World Psychiatry 2018;7:282-93.
4. Fulford KWM, Van Staden CW. In: Fulford KWM, Davies M, Gipps R et al (eds). Oxford handbook of philosophy and psychiatry. Oxford: Oxford University Press, 2013:385-412.
5. Peile E, Carroll H, Fulford KWM. Essential values-based practice: clinical stories linking science with people. Cambridge: Cambridge University Press, 2012.
6. Slade M, Amering M, Farkas M et al. World Psychiatry 2014;13:12-20.
7. Herring J, Fulford KMW, Dunn M et al. Med Law Rev 2017;25:582-603.
8. Stanghellini G, Broome M, Fernandez AV et al (eds). Oxford handbook of phenomenological psychopathology. Oxford: Oxford University Press, 2019.
9. Sadler JZ, Van Staden CW, Fulford KWM (eds). Oxford handbook of psychiatric ethics. Oxford: Oxford University Press, 2015.

DOI:10.1002/wps.20690

(van Staden W, Fulford KWM, Wong M. Conceptual work to advance psychiatric and neuroscientific sophistication: a report by the WPA Section on Philosophy and Humanities in Psychiatry. World Psychiatry 2020;19:126-127)

Psiquiatras en la fase inicial de su carrera - historia, 2020 y más allá

El respaldo de la WPA a los psiquiatras en la fase inicial de su carrera se inició en 1999, cuando varios compañeros fueron invitados a asistir al Congreso Mundial de Psiquiatría en Hamburgo, estableciendo la primera Red de Becarios del Congreso de la WPA.

En 2003, el Comité Ejecutivo de la WPA creó el Consejo de Jóvenes Psiquiatras, dirigido a todos los residentes y psiquiatras en fase inicial de su carrera registrados en las asociaciones psiquiátricas nacionales. Posteriormente, en 2009, este se reestructuró como el Consejo de Psiquiatras en la Fase Inicial de su Carrera de la WPA, con un representante nominado para un periodo de tres años por cada Sociedad Miembro de la WPA. Bajo el liderazgo de A. Fiorillo, el Consejo se dividió en cinco áreas geográficas: Europa I, Europa II, Asia/Australia, África y Medio Oriente, y América[1,2].

Dado que el Consejo no se renovó después de su primer trienio, durante algún tiempo, los psiquiatras en fase inicial de su carrera no tuvieron entidad oficial en la WPA. En 2014, un grupo de psiquiatras jóvenes propuso la creación de una Sección de Psiquiatras en Fase Inicial de su Carrera de la WPA para garantizar la continuidad del apoyo por la WPA.

En el 2015, se creó la Sección Psiquiatras en Fase Inicial de su Carrera de la WPA, bajo el liderazgo de H. El Kholy y un consejo de seis personas de diferentes regiones del mundo. En 2017, se eligió un nuevo liderazgo de la Sección, ampliando el consejo a ocho personas, que representaban diferentes regiones del mundo: Europa Occidental, Europa Oriental, África del Norte y Medio Oriente, Sudáfrica, Norteamérica, Sudamérica, Asia, y Australia y Nueva Zelanda. Aunque el nombre de la Sección es "Psiquiatras en Fase Inicial de su Carrera", el término es general, pues representa y apoya tanto a residentes en psiquiatría como psiquiatras en fase inicial de su carrera (hasta los siete años después de haberse convertido en especialistas en psiquiatría), y no hay límite de edad o costo económico para ser miembro de la Sección.

Al principio de este trienio, compartimos nuestros puntos de vista como psiquiatras en fase inicial de la carrera sobre el futuro de la psiquiatría[3]. Luego, en colaboración con la Federación Internacional de la Asociación de Estudiantes de Medicina (IFMSA), llevamos a cabo una encuesta dirigida a estudiantes de medicina en todo el mundo, para analizar el programa académico psiquiátrico durante los estudios de medicina[4], con el apoyo del Secretario de Educación de la WPA[5].

También hemos estado realizando una Encuesta Mundial sobre Psicoterapia, con el propósito de comprender mejor cómo se incluye la psicoterapia en la formación psiquiátrica en diferentes países del mundo, y cuánto acceso tienen los residentes. Además, aparte del trabajo de un Grupo de Trabajo sobre Fuga de Cerebros de la WPA[6], la Sección ha estado llevando a cabo un

seguimiento del estudio Brain Drain (Fuga de Cerebros)[7] en colaboración con la Federación Europea de Residentes de Psiquiatría (EFPT). Nos hemos acercado a residentes de psiquiatría y psiquiatras en fase inicial de su carrera en todo el mundo, para investigar sus patrones de migración, así como sus motivos para permanecer en su país o abandonarlo.

De hecho, en el campo de la medicina, la movilidad está creciendo a diferentes niveles, desde pacientes hasta profesionales sanitarios, aumentando la necesidad de capacitación transcultural para satisfacer las competencias globales en salud. No obstante, aunque las estancias en el extranjero resultan de interés para muchos, algunos colegas se enfrentan a dificultades para tener acceso a tales oportunidades en el extranjero. Por consiguiente, la Sección de Psiquiatras en Fase Inicial de su Carrera de la WPA ha propuesto un Programa de Intercambio en el mandato de la WPA. Este será un proyecto innovador, ya que en la actualidad no hay un programa de intercambio psiquiátrico mundial, que respalde la movilidad entre diferentes continentes del mundo. Estos intercambios a nivel mundial permitirán a los participantes comprometerse en actividades clínicas, de investigación o docentes en el extranjero, aprender sobre un programa educacional (muy) diferente o en un sistema de asistencia de salud mental (muy) diferente. Esto permitirá a los psiquiatras en fase inicial de su carrera adquirir competencias interculturales, adquirir conocimientos de las diferentes expresiones de enfermedades y tratamientos disponibles. Estas nuevas experiencias estimularán las redes profesionales y el establecimiento de nuevas alianzas y colaboraciones.

Otra oportunidad única para reunir colegas de todo el mundo ha sido el 3º Congreso Mundial de Psiquiatras en Fase Inicial de su Carrera, que la Sección ha organizado junto con la Asociación Tunecina *Jeunes Psy.* Conferenciantes destacados han estado debatiendo el futuro de la psiquiatría junto con psiquiatras en fase inicial de su carrera. Este congreso ha sido una oportunidad inspiradora, que fortalece la red global de psiquiatras en fase inicial de su carrera.

Respaldada por la WPA, nuestra Sección busca promover el desarrollo profesional de psiquiatras en fase inicial de su carrera a nivel mundial, ofreciendo varias oportunidades a sus miembros integrantes. En primer lugar, los psiquiatras en fase inicial de su carrera desempeñan un papel activo en la organización del Congreso Mundial de Psiquiatría, donde se ha establecido un Comité Asesor de Psiquiatras en Fase Inicial de su Carrera desde el Congreso de Berlín en 2017. El Congreso Mundial tiene varias sesiones innovadoras para los psiquiatras en fase inicial de su carrera que promueven más interacción a través del uso de la tecnología (como la Competencia de 3 Minutos de la WPA y, más recientemente, el Teatro Interactivo Digital). Además, la WPA ha financiado becas para viajes, respaldando la asistencia de psiquiatras en fase inicial de su carrera al Congreso Mundial.

Notablemente, la WPA ha permitido a numerosos psiquiatras en fase inicial de su carrera exponer en el Congreso Mundial de Psiquiatría y, para algunos, esta ha sido la primera vez que han presentado una conferencia en un congreso internacional. Además, varios colegas han hecho presentaciones en congresos regionales o temáticos de la WPA en diferentes partes del mundo. Muchos de los miembros de nuestra Sección también son miembros de otras Secciones Científicas de la WPA, fomentando el desarrollo de colaboraciones interseccionales[8,9].

Mantenemos a nuestros miembros actualizados con estas oportunidades y comprometidos con nuestros eventos, que son publicitados a través de nuestras cuentas en medios sociales (Twitter y Facebook), nuestra lista de mailings de miembros, y la Newsletter de la Sección, que también presenta artículos escritos por nuestros miembros y colaboradores.

El tamaño de la Sección Psiquiatras en Fase Inicial de su Carrera de la WPA ha aumentado notablemente, con centenares de miembros de diferentes continentes del mundo. El valor excepcional de la WPA es la oportunidad única de aglutinar la diversidad de la psiquiatría, desde el punto de vista geográfico y cultural, en sus teorías y práctica. Notablemente, en todo el mundo, los psiquiatras en fase inicial de su carrera están orgullosos de ser integrados y respaldados bajo el paraguas común de la WPA. Aunar esfuerzos con acción y comenzar en una etapa temprana de la carrera profesional confiere gran valor y esperanza en el futuro de la psiquiatría.

Mariana Pinto da Costa
Unit for Social and Community Psychiatry, Queen Mary University of London, London, UK; Institute of Biomedical Sciences Abel Salazar, University of Porto, Porto, Portugal; Hospital de Magalhães Lemos, Porto, Portugal

1. Fiorillo A, Lattova Z, Brahmbhatt P et al. World Psychiatry 2010;9:62-3.
2. Fiorillo A, Pinto da Costa M, Nakamae T et al. Middle East Curr Psychiatry 2016;23:3-9.
3. Pinto da Costa M, Palavra IR, Fung P et al. Lancet Psychiatry 2018;5:15-6.
4. Pinto da Costa M, Dima K, Ng RMK. World Psychiatry 2019;18:243-4.
5. Ng RMK. World Psychiatry 2018;17:374-5.
6. Gureje O, Hollins S, Botbol M et al. World Psychiatry 2009;8:115-8.
7. Pinto da Costa M, Giurgiuca A, Holmes K et al. Eur Psychiatry 2017;45:174-81.
8. Herrman H. World Psychiatry 2019;18:113-4.
9. Schulze TG. World Psychiatry 2018;17:373-4.

DOI:10.1002/wps.20712

(Pinto da Costa M. Early career psychiatrists – history, 2020 and beyond. World Psychiatry 2020;19:127-128)