

World Psychiatry

Edición en Español

REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN MUNDIAL DE PSIQUIATRÍA (WPA)

Volumen 13, Número 3



2015

EDITORIALES

Diferencias entre antidepresivos y placebo:
¿está el vaso mitad lleno o mitad vacío?
D.J. STEIN 257

Coacción y “coerción” en la atención a la salud mental
G. SZMUKLER 259

ARTÍCULOS ESPECIALES

Psicopatología del desarrollo: avances recientes y retos futuros
S.D. POLLAK 262

¿Cuán importantes son los factores comunes
en psicoterapia? Una actualización
B.É. WAMPOLD 270

PERSPECTIVAS

Instrucciones por anticipado en la atención
a la salud mental: evidencia, retos y promesas
H. ZELLE, K. KEMP, R.J. BONNIE 278

Planificación conjunta para la crisis en
la atención psiquiátrica: el reto de la implementación
en estudios aleatorizados y en la atención sistemática
C. HENDERSON, S. FARRELLY, P. MORAN Y COL. 281

Diagnóstico diferencial y clasificación politética actual
J. PARNAS 284

Trastornos psiquiátricos: ¿clases naturales hechas
por el mundo o clases prácticas hechas por nosotros?
P. ZACHAR 288

Lo que hemos aprendido del Consorcio de Genómica
Psiquiátrica
M.C. O'DONOVAN 291

FÓRUM – ANTIDEPRESIVOS FRENTE A PLACEBO EN LA DEPRESIÓN MAYOR

Antidepresivos frente a placebo en la depresión mayor:
una perspectiva general
A. KHAN, W.A. BROWN 294

Comentarios

Metodología de estudios clínicos y diferencias
entre fármaco y placebo
I. KIRSCH 301

Antidepresivos: mal nombrados y mal representados
J. MONCRIEFF 302

¿Efecto antidepresivo o antidepresivo más placebo?
S.A. MONTGOMERY 303

Factores que contribuyen al incremento de la respuesta
a placebo en estudios de antidepresivos
S. KASPER, M. DOLD 304

¿Tiempo de abandonar el control con placebo
en los estudios de fase III confirmadores?
J.R. GEDDES, A. CIPRIANI 306

El rol de autoridades sanitarias, investigadores y
pacientes participantes en el incremento de la respuesta
al placebo en el trastorno depresivo mayor
M. FAVA 307

La reactividad de las diferentes versiones de la Escala
de Hamilton para la Depresión
P. BECH 309

¿Qué tal si un efecto placebo explicase toda la actividad
de los fármacos para tratar la depresión?
P. CUIJPERS, I.A. CRISTEA 310

ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN

Estudio aleatorizado, controlado y pragmático
de la psicoterapia psicoanalítica a largo plazo
para la depresión resistente al tratamiento: el Estudio
de Tavistock sobre la Depresión del Adulto (TADS)
P. FONAGY, F. ROST, J. CARLYLE Y COL. 312

¿Con riesgo o sin riesgo? Un metanálisis de la precisión
predictora de las entrevistas psicométricas para
pronosticar la presentación de psicosis
P. FUSAR-POLI, M. CAPPUCIATI, G. RUTIGLIANO Y COL. 322

Imbricación etiológica entre el trastorno
obsesivo-compulsivo y la anorexia nerviosa:
un estudio de cohortes longitudinales, de familia
multigeneracional y gemelar
M. CEDERLÖF, L.M. THORNTON, J. BAKER Y COL. 333

Riesgo de síndrome metabólico y sus componentes
en personas con esquizofrenia y trastornos psicóticos
afines, trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor:
un análisis sistemático y metanálisis
D. VANCAMPFORT, B. STUBBS, A.J. MITCHELL Y COL. 339

PERSPECTIVAS

Ketamina para la depresión: evidencia, retos y promesa
C.A. ZARATE JR., M.J. NICIU 348

La repercusión de la guerra en la salud mental:
no sea que se nos olvide
A.C. MCFARLANE 351

Tratamiento de Problemas Intensificado (PM+):
una intervención psicológica transdiagnóstica
de la WHO para problemas de salud mental comunes
K.S. DAWSON, R.A. BRYANT, M. HARPER Y COL. 354

Transición de los servicios de salud mental de la
infancia a la edad adulta: necesidades, obstáculos,
experiencias y nuevos modelos de atención
S.P. SINGH, H. TUOMAINEN 358

CARTAS AL EDITOR 362

NOTICIAS DE LA WPA 374

World Psychiatry

Edición en Español

REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN MUNDIAL DE PSIQUIATRÍA (WPA)

Volumen 13, Número 3  2015

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

EDICIÓN ORIGINAL

Editor: M. Maj (Italy)

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

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

EDICIÓN ESPAÑOLA

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

Traducido por: Dr. José Luis González Hernández

World Psychiatry está indexada en PubMed, Current Contents/Medicina Clínica, Current Contents/Ciencias Sociales y del Comportamiento y Science Citation Index.



Barcelona · Madrid · Buenos Aires · México D.F.

Bolivia · Brasil · Colombia · Costa Rica · Ecuador · El Salvador · Estados Unidos · Guatemala · Honduras
Nicaragua · Panamá · Paraguay · Perú · Portugal · Puerto Rico · República Dominicana · Uruguay · Venezuela

Diferencias entre antidepresivos y placebo: ¿está el vaso mitad lleno o mitad vacío?

DAN J. STEIN

Department of Psychiatry and Mental Health, MRC Unit on Anxiety and Stress Disorders, Groote Schuur Hospital, University of Cape Town, Cape Town, South Africa

La investigación de Khan y Brown (1) sobre los datos de dominio público de los archivos de la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos, resalta que las diferencias entre fármaco y placebo en estudios recientes sobre antidepresivos son más pequeñas que en las investigaciones iniciales, y llegan a una serie de conclusiones en torno a la índole de la depresión clínica y el diseño óptimo de los estudios. Vale la pena de hacer hincapié en varios aspectos relevantes sobre este y otros estudios relacionados en torno a las diferencias de fármaco y placebo en la investigación psiquiátrica.

En primer lugar, es importante que la psiquiatría siga un curso constante entre las posiciones polares del cientificismo y el escepticismo. Los trastornos mentales como la depresión, no son análogos a los cuadrados; no son clases naturales que simplemente puedan definirse utilizando criterios necesarios y suficientes (2,3; véase también 4 en este número de la revista). Al mismo tiempo, los trastornos mentales no son constructos sociales que únicamente estén determinadas por consideraciones sociopolíticas y que, por tanto, difieran completamente de cuando en cuando y de lugar en lugar. Si bien las iniciativas como los Criterios de Dominio de Investigación (RDoC), que tienen como propósito fundamentar los constructos psiquiátricos en neurociencia transferible, a la larga pueden llegar a dirigir los avances en nosología psiquiátrica y estudios clínicos (5), las mejoras iterativas de los criterios diagnósticos y las directrices anclarán el ejercicio clínico y la investigación de intervenciones terapéuticas por ahora y en un futuro cercano (6).

En segundo lugar, es relevante señalar que el enfoque de la psiquiatría en los trastornos mentales tiene mucho en común con el resto del enfoque de la medicina en los trastornos físicos. El resto de la medicina acepta que muchos trastornos se conceptúan mejor como síndromes (7). Indudablemente, la psiquiatría ha dirigido el camino por lo que respecta a proporcionar enfoques válidos, fiables y útiles para el diagnóstico de los trastornos médicos, donde no se dispone o no son útiles biomarcadores simples (8). Aunque con el tiempo puede ocurrir el advenimiento de innovaciones que cambian paradigmas e iniciativas de medicina personalizada en la metodología de estudios clínicos para la investigación de intervenciones en psiquiatría, a más corto plazo ciertamente podemos esperar mejoras iterativas (tal vez incluso ideas resaltadas por Khan y Brown, como la limitación del número de centros y de grupos de tratamiento) para las directrices de la FDA y de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en torno a llevar a cabo estudios clínicos preliminares.

En tercer lugar, es decisivo resaltar que una amplia gama de mecanismos causales probablemente intervenga en la patogénesis y el tratamiento de trastornos mentales como la depresión (9). No es de sorprender que algún compuesto farmacológico específico, al actuar en sólo un subgrupo limitado de tales mecanismos, pueda tener una magnitud de efecto relativamente baja, sobre todo cuando los criterios de inclusión conducen a la investigación de un fenotipo heterogéneo. Sin embargo, las magnitudes de efecto antidepresivo pueden ser más considerables para algunos fenotipos más estrechos (por ejemplo, la depresión melancólica) que a menudo se excluyen de los estudios clínicos (por ejemplo, debido a la ideación suicida característica). Tales magnitudes de efecto también pueden diferir en Estados Unidos y Europa por una gama de motivos (10). Por otra parte, las magnitudes de efecto de los tratamientos psiquiátricos son por lo menos tan considerables como las del resto de la medicina (11,12).

Dirigir una trayectoria entre el cientificismo y el escepticismo también significa hallar un equilibrio entre un optimismo excesivo y un pesimismo excesivo por lo que respecta a la psiquiatría en general y a los antidepresivos en particular. Debemos reconocer los enormes avances logrados en la investigación psicofarmacológica en las últimas décadas y a la vez también hacer hincapié en que sigue habiendo necesidades y oportunidades importantes para una mejor comprensión a costo y a largo plazo de los aspectos psicobiológicos relevantes de los trastornos mentales, para una implementación y escalamiento mejores de los tratamientos disponibles, al igual que para fármacos más eficaces y eficientes (13). El nivel del líquido en nuestro vaso está defendiblemente en un 50% y necesitamos lidiar con esta realidad en forma acorde.

Dirigir un curso entre el cientificismo y el escepticismo puede repercutir en nuestra perspectiva de la respuesta al placebo. La confianza de la investigación clínica moderna en estudios aleatorizados controlados con placebo ha llevado a una base de datos constantemente creciente, que demuestra que el placebo es una intervención notablemente poderosa en una gama de trastornos psiquiátricos y médicos, incluidos los casos más leves de depresión (14,15). Esto no debiera ser motivo de vergüenza o desesperación para la psiquiatría, sino más bien para impulsar la investigación de los fenómenos psicobiológicos subyacentes a la respuesta al placebo y en torno a cómo aprovechar mejor tales efectos en el ejercicio clínico (16). Mayores avances en este sentido defendiblemente ayudarán a asegurar que nuestro vaso se llene a más de la mitad.

Bibliografía

1. Khan A, Brown WA. Antidepressants versus placebo in major depression: an overview. *World Psychiatry* 2015;14:294-300.
2. Stein DJ. Psychopharmacology and natural kinds: a conceptual framework. In: Kincaid H, Sullivan JA (eds). *Classifying psychopathology: mental kinds and natural kinds*. Cambridge: MIT Press, 2014:65-74.
3. de Jonge P, Wardenaar KJ, Wichers M. What kind of thing is depression? *Epidemiol Psychiatr Sci* 2015;24:312-4.
4. Zachar P. Psychiatric disorders: natural kinds made by the world or practical kinds made by us? *World Psychiatry* 2015;14:288-90.
5. Cuthbert BM. The RDoC framework: facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology. *World Psychiatry* 2014;13:28-35.
6. Stein DJ. An integrative approach to psychiatric diagnosis and research. *World Psychiatry* 2014;13:51-3.
7. Nesse RM, Stein DJ. Towards a genuinely medical model for psychiatric nosology. *BMC Med* 2012;10:5.
8. Olesen J. The international classification of headache disorders. *Headache* 2008;48:691-3.
9. Kendler KS. The dappled nature of causes of psychiatric illness: replacing the organic-functional/hardware-software dichotomy with empirically based pluralism. *Mol Psychiatry* 2012;17:377-88.
10. Stein DJ, Baldwin DS, Dolberg OT et al. Which factors predict placebo response in anxiety disorders and major depression? An analysis of placebo-controlled studies of escitalopram. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1741-6.
11. Leucht S, Hierl S, Kissling W et al. Putting the efficacy of psychiatric and general medicine medication into perspective: review of meta-analyses. *Br J Psychiatry* 2012;200:97-106.
12. Guo JB, Zhu Y, Chen BL et al. Surgical versus non-surgical treatment for vertebral compression fracture with osteopenia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0127145.
13. Stein DJ. *The philosophy of psychopharmacology: happy pills, smart pills, pep pills*. Cambridge: Cambridge University Press, 2008.
14. Klein DF, Ross DC. National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program General Effectiveness Report. *Neuropsychopharmacology* 1993;8:241-51.
15. Fountoulakis KN, Moller HJ. Efficacy of antidepressants: a reanalysis and re-interpretation of the Kirsch data. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011;14:405-12.
16. Stein DJ, Mayberg H. Placebo: the best pill of all. *CNS Spectr* 2005;10:440-2.

DOI 10.1002/wps.20263

Coacción y “coerción” en la atención a la salud mental

GEORGE SZMUKLER

Institute of Psychiatry, King's College London, London, UK

La “coacción” en la atención a la salud mental es una noción aceptablemente simple: el uso de la fuerza (cabe esperar que siempre esté determinado por la ley) para hacer que una persona acepte un tratamiento al que se ha rehusado. El término “coerción” suele considerarse que implica “coacción”, pero abarca una gama más amplia de procedimientos. A veces se utiliza casi de manera sinónima a presiones de tratamiento, tales como “influencia interpersonal” e incluso “persuasión”. Considero que para que avancemos en nuestro pensamiento – incluidas las ideas para investigación – necesitamos una comprensión más precisa del término “coerción” (1).

La definición más aceptada es la propuesta por Wertheimer (2) que comprende “amenazas” como coercitivas. Una “amenaza” es una proposición condicionada (“si..., entonces...”) que, si es rechazada por la persona, la deja peor con respecto a una “referencia moral” (“si rechaza la medicación se le detendrá en el hospital”). La referencia moral es que uno normalmente está facultado para no ser privado de la propia libertad. Esto no quiere decir que nunca puede estar justificado, pero es necesario que se trate de un caso especial.

Wertheimer contrasta una “amenaza” con una “oferta” (o inducción). Un ejemplo: “si toma la medicación prescrita, recibirá un pago” (3). Aquí un rechazo de la propuesta no deja peor a la persona, ya que no está facultada para recibir un pago. No obstante, tal aliciente puede ser problemático, por ejemplo, al minar el sentido de mediación del paciente o al corromper el valor del tratamiento (4).

Considero que la coerción abarca tanto la coacción como las amenazas. Otro aspecto a considerar es la diferencia entre la coerción “objetiva” y la coerción “percibida”. La primera se apega a las definiciones señaladas antes. La última es la percepción de amenaza por una persona, aun cuando pueda no ser intencional tal amenaza. Un problema inquietante que afronta la psiquiatría es la “sombra coercitiva”, el temor que muchos pacientes tienen de que el incumplimiento del tratamiento pueda llevar al uso de coacción. Los pacientes pueden estar de acuerdo con el tratamiento, e incluso con ser ingresados en el hospital, “voluntariamente” para evitar la humillación y el estigma de la orden coactiva. La investigación demuestra que esto es muy común, aun cuando en casi todos los lugares las amenazas se consideran inaceptables desde el punto de vista ético.

Se ha analizado poco este tema, pero dada la incertidumbre de si una proposición es o no es una amenaza, creo que podríamos ver maneras de “regular” las amenazas: por ejemplo, volviéndolas transparentes – que se hagan solo “de buena fe” (es decir, que el amenazador realmente esté amenazando) – y que se aclare el procedimiento en códigos de procedimiento o ética profesional.

Aparte del problema de definición, la investigación sobre la coerción está determinada por el problema del contexto. Existe una gran variación en las tasas de admisión coactiva en el hospital, tanto en los países (incluso sin atípicos, 3 a 4 tantos) (5) y dentro de los países (6). El uso de reclusión, restricción y medicación forzada pueden ser muy variables (7), incluso de 10 tantos entre uno y otro hospital en el mismo país (8).

Las fuentes de variación pueden atribuirse a diferentes configuraciones de servicio, diferentes leyes de salud mental, diferentes políticas sociales (por ejemplo, la tasa y la magnitud de las reducciones de camas, el grado de énfasis en el riesgo y la protección del público) y, crucialmente, la cultura. En algunos países las restricciones físicas se consideran inaceptables y raras veces o nunca se utilizan; por consiguiente, en otros se consideran las restricciones de carácter químico. Por otra parte, la utilización de la coacción puede modificarse significativamente con el tiempo según los cambios en políticas y procedimientos. En Inglaterra, ha habido un incremento del doble en los últimos 20 años (9).

Aun cuando se utilice un autoinforme bien concebido o medidas de entrevistas, las que son interpretadas de manera similar de un lugar a otro, los resultados de cualquier estudio sobre la coerción probablemente tendrán una escasa posibilidad de generalización. En consecuencia, tal vez más que en cualquier otro campo de la investigación de servicios de salud se necesitan estudios colaborativos internacionales. El programa EUNOMIA es un buen ejemplo (10). Otros puntos adicionales que hay que tomar en cuenta son dónde (en la población o en el hospital) y cuándo (antes del alta o después de la misma) se realiza la evaluación, y quién la realiza. Los investigadores de usuarios de servicios pueden obtener diferentes respuestas de investigadores convencionales. Las variaciones aquí pueden conducir a resultados diferentes.

Los comités de éticas de investigación a menudo tienen problemas en la investigación en este campo. Es comprensible, y puede haber inquietudes en torno al consentimiento y la “voluntariedad” de la participación, que puedan dar por resultado sesgo a consecuencia de la exclusión de subgrupos importantes de pacientes. Con un análisis cuidadoso estos problemas pueden superarse.

Un enorme reto para el tratamiento involuntario proviene de la Convención de los Derechos de Personas con Discapacidades de las Naciones Unidas (11). Hacia abril de 2015, 159 países eran signatarios. La eliminación de la discriminación mediante la garantía de que los derechos podrían disfrutarse “sobre una base similar con otros” es un propósito fundamental. Las personas con enfermedades mentales graves son tomadas en cuenta por el Comité de las Naciones Unidas para los Derechos de las Personas con Discapacidades, el órgano auto-

rizado establecido por las Naciones Unidas para interpretar y vigilar el cumplimiento de la convención, que queda bajo la caracterización de “discapacidad” (a veces designada como discapacidades “psicosociales”).

El artículo 14 señala que “la existencia de una discapacidad en ningún caso debiera justificar una privación de la libertad” lo que significa que “el trastorno mental” o la “enfermedad mental”, aun cuando represente solo uno de varios criterios para la detención involuntaria en una ley de salud mental, vuelve a tal ley como no acatadora de la convención. En el artículo 12 se reconoce que todas las personas disfrutaban de la “capacidad legal” en todos los aspectos de la vida sobre una “base de igualdad con otras”. El comité, en un “comentario general” reciente sobre este artículo, declara que la “toma de decisiones sustitutivas”, donde alguien decide por la persona con una discapacidad (por contraposición a una “toma de decisiones respaldada”) no cumple con tal ley (12). Más de 20 “observaciones concluyentes” logradas hasta ahora por el comité, después de su vigilancia de los informes sobre el avance de los países en la implementación de la convención, concluyen que deben “tomar medidas para establecer leyes y políticas que reemplacen los esquemas de toma de decisiones sustitutivas con tomas de decisiones respaldadas, que respeten autonomía, voluntad y preferencias de la persona” (13).

Es difícil imaginar una sociedad en la cual se vería como correcto que las personas que son seriamente incapaces de ejercer la autonomía o de expresar su voluntad y preferencia se les permita actuar de manera que incurran en perjuicios graves, incluida la muerte. En lo que la Convención de las Naciones Unidas es útil, aparte de su explicación clara de otra serie de derechos para las personas con discapacidades, es en que nos hace analizar con detalle nuestras justificaciones para las intervenciones coercitivas. Junto con los colaboradores, hemos (14, 15) aducido que la ley de salud mental convencional discrimina a las personas con un trastorno mental en virtud de que no respeta su autonomía (o sus derechos para la autodeterminación o autogobierno) de la misma forma que en el resto de la medicina. En el último caso, consideraciones como alteración de “la capacidad para la toma de decisiones” y la necesidad del tratamiento que está en los “mejores intereses” de la persona justifican la superposición de un rechazo al tratamiento. En el campo de la salud mental, un diagnóstico de un “trastorno mental” – por lo general vagamente definido – y la existencia de alguna clase de riesgo para sí mismo o para otros constituyen los criterios. Las reglas son del todo diferentes.

Por otra parte, la “protección de otros” permite la detención preventiva de personas con trastornos mentales sobre la base del riesgo que se considera plantean antes que realmente hayan cometido una ofensa. Este grupo es único en este sentido. El mucho mayor número de personas sin un trastorno mental que son igual o más riesgosas no son susceptibles de tal detención. En este sentido, la no discriminación significa el tener leyes de “peligrosidad” genéricas igualmente aplicables a todos los que presentan un grado inaceptable de riesgo, o ninguna detención preventiva para nadie.

En consecuencia, hemos (14) argüido por una “ley de fusión” genérica no discriminativa que sea aplicable a todas las personas, cualquiera que sea su diagnóstico – médico, quirúrgico o psiquiátrico – y cualquiera que sea el contexto. Las intervenciones involuntarias solo estarían justificadas

para quienes carecen de la capacidad de toma de decisiones y para quienes no pueden comprender y retener la información relevante, apreciar la pertinencia a su situación, razonar con la misma en vista de lo que es importante para ellas y evidenciar una elección) y solo donde estaría en el “mejor de sus intereses” (esencialmente lo que esa persona habría escogido si hubiese tenido la capacidad en las circunstancias actuales). Las declaraciones o instrucciones por anticipado (véase 16 en este número de la revista) podrían desempeñar un papel importante en este sentido. En Irlanda del Norte en la actualidad se está proponiendo la legislación con base en estos principios.

Bach y Kerzner (17), atentos a la norma de “capacidad legal” de la Convención de las Naciones Unidas, han propuesto tres niveles de “capacidad de toma de decisiones”. El primero es “legalmente independiente”, teniendo una capacidad de toma de decisiones completa según se describió antes. El siguiente nivel es donde se necesitarían grados variables de apoyo – informal o formal – para ayudar a la persona a tomar una decisión con base en la voluntad y las preferencias de la persona. El tercer nivel, la toma de decisiones “facilitada”, representaría un último recurso y estaría restringido a casos en los que es imposible llegar a una comprensión establecida o interpretación de la voluntad y preferencias de la persona y donde toman las decisiones otras personas. Sin embargo, como parte de esta acción, el facilitador continuaría trabajando con la persona para establecer con tiempo lo que es la voluntad y las preferencias de la persona.

Se podría implementar un enfoque que combine los dos aspectos antes señalados. Los términos “capacidad de toma de decisiones” y “mejores intereses” criticados por el comité de la Convención de las Naciones Unidas, puede reconceptuarse útilmente en términos de la voluntad y las preferencias “reales” o “auténticas” de la persona (15).

La enorme variación en las tasas de tratamiento involuntario señala que en muchos países existe un alcance considerable para una reducción. Desde un punto de vista ético, es difícilmente posible un estudio aleatorizado controlado (RCT) del tratamiento intrahospitalario involuntario. Aceptamos que puede estar moralmente justificado, de hecho ser obligatorio, tratar a las personas involuntariamente bajo determinadas circunstancias. Sin embargo, se han realizado tres RCT sobre el tratamiento ambulatorio involuntario (u órdenes de tratamiento en la población). Si bien cada uno tiene sus deficiencias, ninguno ha demostrado una mejora claramente significativa en alguna serie de resultados (18). He argumentado que un enfoque alternativo, congruente con la propuesta de “fusión”, concebiría órdenes de tratamiento en la población de una manera diferente y buscaría diferentes resultados individuales, preferidos por el paciente (19).

Hay evidencia adecuadamente congruente, incluso cuando se ha autorizado el tratamiento involuntario, de que la “coerción percibida” es menor cuando la relación entre el paciente y el profesional clínico es satisfactoria, y cuando los pacientes consideran que se ha tomado en cuenta su opinión (20).

Un medio promisorio de reducir la necesidad de coerción en tiempos de crisis, sobre todo una recaída de enfermedad, podría ser una instrucción por anticipado, o el “plan de crisis de transición” legalmente formal (véase 16 y 21 en este número de la revista). Existe evidencia en el caso del primero que,

cuando se recibe la ayuda de un facilitador para elaborar la instrucción, a corto plazo al menos, los pacientes pueden experimentar su atención como mejor (22). Los planes conjuntos para las crisis se han estudiado más ampliamente. En un RCT previo considerable, se observó una reducción importante en los ingresos involuntarios cuando se había acordado un plan conjunto para la crisis entre el paciente y el equipo clínico. Sin embargo, en un RCT a mucha mayor escala que incluyó a 569 pacientes no se observó ninguna diferencia en los ingresos involuntarios o en alguna otra variable (23). Una falta de fidelidad de tratamiento o de “convencimiento” del profesional clínico, un problema de cualquier intervención compleja multicéntrica, puede haber sido la causa. Un estudio preliminar de un plan conjunto para las crisis en pacientes que se autodañan tampoco reveló alguna ventaja (24). Sin embargo, un 85% de los pacientes que tuvieron un plan conjunto para la atención a las crisis dijeron que lo recomendaría a otros. Tal vez esto refleje el respeto acordado a la voz del paciente en la negociación del plan conjunto para la crisis.

En conclusión, existen considerables dificultades conceptuales y prácticas para la comprensión y la investigación de la coacción y la coerción. No obstante, es muy importante para nuestros pacientes y, de hecho, para el estatus de la psiquiatría, que hagamos todo lo que sea posible por reducir el recurrir a estas medidas en un mínimo.

Bibliografía

- Szmukler G, Appelbaum P. Treatment pressures, leverage, coercion and compulsion in mental health care. *J Ment Health* 2008; 17:233-44.
- Wertheimer A. A philosophical examination of coercion for mental health issues: some basic distinctions: analysis and justification. *Behav Sci Law* 1993;11:239-58.
- Priebe S, Yeeles K, Bremner S et al. Effectiveness of financial incentives to improve adherence to maintenance treatment with antipsychotics: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2013; 347:f5847.
- Sandel MJ. *What money can't buy: the moral limits of markets*. London: Penguin, 2012.
- Salize HJ, Dressing H. Epidemiology of involuntary placement of mentally ill people across the European Union. *Br J Psychiatry* 2004;184:163-8.
- Hoyer G. Involuntary hospitalization in contemporary mental health care. Some (still) unanswered questions. *J Ment Health* 2008;17:281-92.
- Bak J, Aggernaes H. Coercion within Danish psychiatry compared with 10 other European countries. *Nord J Psychiatry* 2012;66:297-302.
- Husum TL, Bjorngaard JH, Finset A et al. A cross-sectional prospective study of seclusion, restraint and involuntary medication in acute psychiatric wards: patient, staff and ward characteristics. *BMC Health Serv Res* 2010;10:89.
- Health and Social Care Information Centre. Inpatients formally detained in hospitals under the Mental Health Act 1983, and patients subject to supervised community treatment. www.hscic.gov.uk.
- Raboch J, Kalisova L, Nawka A et al. Use of coercive measures during involuntary hospitalization: findings from ten European countries. *Psychiatr Serv* 2010;61:1012-7.
- United Nations. *Convention on the rights of persons with disabilities*. New York: United Nations, 2006.
- UN Committee on Convention on the Rights of Persons with Disabilities. General Comment on Article 12: Equal recognition before the law, 2014. www.ohchr.org.
- UN Committee on Convention on the Rights of Persons with Disabilities. Consideration of State reports. tbinternet.ohchr.org.
- Dawson J, Szmukler G. Fusion of mental health and incapacity legislation. *Br J Psychiatry* 2006;188:504-9.
- Szmukler G, Daw R, Callard F. Mental health law and the UN Convention on the Rights of Persons with Disabilities. *Int J Law Psychiatry* 2014;37:245-52.
- Zelle H, Kemp K, Bonnie RJ. Advance directives in mental health care: evidence, challenges and promise. *World Psychiatry* 2015; 14: 278-80.
- Bach M, Kerzner L. *A new paradigm for protecting autonomy and the right to legal capacity*. Toronto: Law Commission of Ontario, 2010.
- Burns T, Rugkasa J, Molodynski A et al. Community treatment orders for patients with psychosis (OCTET): a randomised controlled trial. *Lancet* 2013;381:1627-33.
- Szmukler G. Is there a place for community treatment orders after the OCTET study? *Acta Psychiatr Scand* 2015;131:330-2.
- Newton-Howes G, Mullen R. Coercion in psychiatric care: systematic review of correlates and themes. *Psychiatr Serv* 2011;62: 465-70.
- Henderson C, Farrelly S, Moran P et al. Joint crisis planning in mental health care: the challenge of implementation in randomized trials and in routine care. *World Psychiatry* 2015;14:281-3.
- Swanson JW, Swartz MS, Elbogen EB et al. Facilitated psychiatric advance directives: a randomized trial of an intervention to foster advance treatment planning among persons with severe mental illness. *Am J Psychiatry* 2006;163:1943-51.
- Thornicroft G, Farrelly S, Szmukler G et al. Clinical outcomes of Joint Crisis Plans to reduce compulsory treatment for people with psychosis: a randomised controlled trial. *Lancet* 2013;381:1634-41.
- Borschmann R, Barrett B, Hellier JM et al. Joint crisis plans for people with borderline personality disorder: feasibility and outcomes in a randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2013;202: 357-64.

DOI 10.1002/wps.20264

Psicopatología del desarrollo: avances recientes y retos futuros

SETH D. POLLAK

Department of Psychology, University of Wisconsin-Madison, Madison, WI 53706, USA

El campo integrador de la psicopatología del desarrollo está teniendo una enorme repercusión en nuestra comprensión de la salud y la conducta del ser humano. En este artículo, utilizo el ejemplo de la exposición de los niños al estrés a una edad temprana para ilustrar de qué manera los psicólogos del desarrollo ahora tienden a restar importancia a las categorías diagnósticas y, en cambio, resaltan los contextos sociales y biológicos, los sucesos y las circunstancias que han creado oportunidades para respuestas de inadaptación y problemas de salud en los niños y adolescentes. Este ejemplo demuestra que la psicopatología del desarrollo está incrementando nuestros conocimientos acerca de cómo los niños desarrollan sus capacidades que les permiten hacer frente con eficacia a las dificultades y lo que conduce a fracasos en el desarrollo de estas capacidades. La integración de la investigación en torno a los aspectos neurobiológicos del aprendizaje puede resultar una orientación futura poderosa para comprender cómo el entorno regula la conducta. Los procesos de aprendizaje se vuelven cada vez más intrincados y afinados a medida que se desarrollan sistemas neuroanatómicos relevantes, y conforme el rango, la complejidad y la cantidad de información ambiental se incrementan para el niño en desarrollo. Un enfoque en estos procesos permite a los psicólogos formular dudas en torno a cuáles mecanismos neurales utilizan los niños para procesar la información, de qué manera estos mecanismos en sí son conformados por el contexto social, por qué los entornos sociales adversos confieren riesgo a los niños y, tal vez, qué clases de intervenciones neutralmente informadas podrían resolver las deficiencias en la autorregulación que subyacen a trastornos mentales comunes.

Palabras clave: *Psicopatología del desarrollo, estrés infantil, psiquiatría infantil, malos tratos a menores, depresión, desarrollo infantil, atención, aprendizaje.*

(World Psychiatry 2015;14:262–269)

La psicopatología del desarrollo, como campo integrador de estudio y enfoque científico, tiene apenas algunas décadas de edad. Sin embargo, ya ha tenido un enorme impacto en nuestra comprensión de la salud y la conducta humanas (1). La difusión y la prominencia del enfoque han aumentado con gran rapidez y han fomentado conexiones entre muchos campos de estudio, que abarcan perspectivas interculturales así como nuevos métodos de las neurociencias. En este artículo, ilustraré algunas de las formas en las cuales la perspectiva de la psicopatología del desarrollo ha demostrado utilidad para el campo de la psiquiatría, resaltando las tendencias recientes y los retos futuros.

Los psiquiatras por mucho tiempo se han interesado en las diferencias individuales de cómo los niños con problemas de la conducta manifiestan síntomas clínicos, así como diferencias entre los individuos en cuanto a su reactividad a los tratamientos. Sin embargo, en la época en que comenzó a surgir la psicopatología del desarrollo, el campo de la psiquiatría estaba muy enfocado en los problemas diagnósticos. La psiquiatría infantil se ocupaba de temas que incluían formulaciones de taxonomía para los trastornos mentales, las relaciones entre estas categorías y las bases para determinar si un individuo cumplía los criterios de un diagnóstico específico. En años más recientes, la investigación psiquiátrica ha comenzado a considerar "biomarcadores" relacionados con diversas formas de alteraciones mentales, como una forma de reconciliar las taxonomías diagnósticas con los sistemas biológicos. Sin embargo, pese a las múltiples publicaciones que correlacionan una serie diversa de biomarcadores con varias formas de trastornos mentales, todavía no ha surgido un biomarcador individual como una entidad definida que haya demostrado explicar una suficiente proporción de la varianza en la conducta, o que sea sensible o específica de trastornos de la conducta.

Es en este aspecto que el enfoque de la psicopatología del desarrollo ofrece perspectivas favorables. De manera aislada, los marcadores (por ejemplo, actividades funcionales del cerebro, análisis hormonales, marcadores genéticos o puntuaciones y pruebas cognitivas) son simplemente correlaciones de problemas de la conducta. En cambio, los enfoques del desarrollo pretenden comprender los procesos mediante los cuales estos componentes han surgido y se han integrado en contextos biológicos, psicológicos y sociales en el curso de la vida del individuo. Este enfoque conduce a la disolución de la diferenciación entre los trastornos mentales y físicos, y en concreto puede considerarse en relación con la comprensión de la respuesta de los niños al estrés. El enfoque también se manifiesta con un énfasis renovado entre los investigadores en las interacciones entre las personas y sus entornos. Ilustraré algunos de estos principios utilizando el fenómeno de malos tratos a menores, como un ejemplo de una exposición al estrés grave a una edad temprana.

Los malos tratos a menores pronostican desenlaces desfavorables en la salud mental, así como una reactividad deficiente al tratamiento de la salud mental (2). Los niños que sufren malos tratos corren el riesgo de presentar problemas de conducta exteriorizante, que se caracterizan por una agresión reactiva. Por ejemplo, estos niños mostraron mayor afecto negativo en respuesta a un factor estresante interpersonal, lo cual después se relacionó con una conducta más agresiva hacia sus compañeros. Esta relación fue mediada asignando la atención de los niños a rostros iracundos según se midió mediante potenciales cerebrales relacionados con sucesos (3). Estos datos parecen indicar que los malos tratos físicos dan por resultado una regulación inadecuada tanto del afecto negativo como de la agresión que probablemente incrementa el riesgo de los niños que sufren malos tratos para presentar y mantener trastornos de la conducta exteriorizantes.

Sin embargo, los malos tratos de menores también se relacionan con un mayor riesgo de trastornos afectivos, aunque no todos los individuos que experimentan malos tratos presentan depresión o ansiedad. Una clave sobre la forma en la cual la experiencia temprana de malos tratos puede dar lugar a depresión, puede observarse en las observaciones de sesgo de atención de los niños maltratados hacia señales emocionales (4). En un estudio reciente se informó que los niños que sufrían malos tratos mostraban sesgos de atención a señales relevantes para la depresión en determinadas condiciones: en primer lugar, después que habían experimentado un estado emocional triste y, en segundo lugar, si tendían a presentar altos grados de patrones cognitivos de rasgo — o estables — de rumiación (5). Estos patrones pueden identificar cuáles niños con malos tratos tienen mayor riesgo de depresión.

El fenómeno de la rumiación — considerar en forma pasiva y repetida y cuestionar sentimientos negativos en respuesta a la ansiedad — es un factor de riesgo conocido para la presentación de trastornos mentales, sobre todo depresión (6). Una investigación reciente en una muestra de la población de niños de 9 a 14 años demostró que era común que los niños se enfocaran en un factor estresante interpersonal durante un breve periodo después de experimentarlo; sin embargo, alrededor del 10% de los niños continuaban rumiando por un periodo prolongado después que terminaba el factor estresante (7). Aunque la mayoría de los participantes podían despegarse de este tipo de pensamiento rumiante, los individuos que continuaban rumiando mostraron sesgos de atención que los distanciaba de estímulos positivos (7). En consecuencia, estos niños evitaban de manera activa señales ambientales que los podrían haber ayudado a recuperar un estado afectivo positivo y recuperarse del suceso estresante. En congruencia con este punto de vista, la rumiación en adolescentes se relaciona con dificultades para inhibir la información negativa cuando cambian de un proceso de información negativa a positiva (8). El proceso de rumiación es difícil de detener una vez que ha comenzado. Sin embargo, las intervenciones relativamente simples, como los periodos breves de distracción o de atención plena, al parecer son útiles para sacar a los niños de estados de rumiación (9).

Sin embargo, es preocupante que no sólo las alteraciones mentales interiorizantes y exteriorizantes, sino también los problemas asintomáticos que disminuyen la calidad de vida de los niños, como las dificultades para la regulación de las emociones, los problemas con la habilidad social, los factores que intervienen en el desempeño escolar óptimo, así como los factores que afectan a la salud física. La atención a estas cuestiones refleja el enfoque cada vez más amplio en el niño como un todo, más que en diagnósticos psiquiátricos específicos, dentro de la psicopatología del desarrollo.

UN ENFOQUE EN LOS PROCESOS DEL DESARROLLO

Algunos psicopatólogos del desarrollo siguen identificando profesionalmente según la categoría diagnóstica que estudian (designándose a sí mismos, por ejemplo, como "investigadores de la depresión" o "investigadores del autismo"). Sin embargo, una tendencia digna de notar en el campo es que cada vez más las generaciones más jóvenes de académicos se están identificando a sí mismos en términos de mecanismos etiológicos y del

desarrollo, más que de trastornos definidos. Por ejemplo, estos científicos pueden considerarse a sí mismos como "investigadores del estrés", "neurocientíficos afectivos" o académicos de las "interacciones físico-mentales". Desde mi punto de vista, tal cambio no es trivial y refleja un cambio decisivo en el énfasis entre los psicopatólogos para vincular las relaciones del cerebro y la conducta con las dimensiones de las conductas de inadaptación (véase 10-16). Aunque los investigadores siguen estudiando aspectos como la desregulación afectiva, cada vez más interpretan sus temas como tal vez más amplios que "ansiedad" o "depresión". Y esto refleja una tendencia importante en el campo a enfocarse en los procesos de inadaptación del cambio.

Un motivo de este cambio en el énfasis es que ahora es evidente que el desarrollo se caracteriza mejor mediante vías probabilísticas más que por causalidad lineal. No se ha observado evidencia de que la adversidad a una edad temprana conduzca de manera inevitable a trastornos. Más bien, las dificultades sociales y biológicas inician procesos que tienen más probabilidades de desencadenar alteraciones si esa vía de inadaptación sigue apoyándose. En este sentido, los psicopatólogos del desarrollo se han enfocado menos en las causas definidas de los trastornos. En cambio, estamos tratando de comprender qué es lo que coloca a un niño en una vía de desarrollo por contraposición a otra, qué es lo que limita la capacidad del individuo para alterar estas vías y durante cuáles periodos del desarrollo o circunstancias podrían ser máximas las oportunidades para el cambio.

DISOLUCIÓN DE LAS DIFERENCIACIONES ENTRE LA SALUD MENTAL Y FÍSICA

Un efecto no intencional de enfocarse en los procesos por contraposición a los trastornos definidos, ha sido un borramiento de los límites disciplinarios tradicionales de la psicopatología del desarrollo. Métodos y conceptos de campos como la psiquiatría, la psicología y la pediatría han entrado en mayor contacto con los de medicina interna, inmunología, endocrinología, epidemiología y salud de la población y la genética. Por ejemplo, la investigación sobre las respuestas de los niños al trauma y el estrés todavía comprende aspectos como síntomas de ansiedad y agresividad, pero también consiste en focos de atención como sueño, crecimiento físico y densidad ósea, alergia/asma, enfermedades infecciosas y vulnerabilidad al cáncer (17-22). En otras palabras, los problemas de salud mental se están comprendiendo y vinculando a indicadores de salud física, horadando la diferenciación entre los trastornos mentales y físicos.

Ahora ha resultado evidente que el estrés a una edad temprana puede afectar al desarrollo, y mayores grados de adversidad están vinculados a una serie difusa de problemas del desarrollo. Existe evidencia de que una faceta importante del riesgo para las enfermedades mentales puede comprenderse como una alteración del procesamiento neural de estímulos sociales, lo que altera los procesos reguladores. Esta investigación aporta información a nuestra comprensión del surgimiento de problemas de salud en niños y adultos y también esclarece los principios del desarrollo normativo. De esta manera, aumentamos la comprensión de cómo es que las experiencias sociales de los niños ulteriormente dan forma a sus pensamientos, sentimientos y procesos biológicos y conducta.

Un prisma para comprender el principio del desarrollo es la rúbrica del aprendizaje. La historia de la psicología abunda en ejemplos de la inmediatez y el poder de los procesos de aprendizaje básico. Por ejemplo, necesitamos sólo enfermarnos una vez, para crear una fuerte aversión a los alimentos, y los cambios en la frecuencia de los esquemas de recompensa rápidamente pueden modificar la conducta (23). De hecho, el aprendizaje mediante recompensas en la actualidad es un tema central de exploración entre los psicopatólogos (véase 24). Estudios realizados en roedores han demostrado evidencia convincente de que las teorías del aprendizaje pueden revelar información rica en torno a los procesos neurobiológicos de la conducta socio-emocional. Por ejemplo, la alteración experimental de los circuitos de recompensa en el cerebro impide que los cachorros de ratones emitan vocalizaciones cuando son retirados de sus madres. La interferencia en los sistemas de recompensa del cerebro también impide a los ratones mostrar una preferencia por sus propias madres (25).

Esta relación también funciona en la dirección opuesta: cuando se altera el apego al progenitor, también resultan afectados otros aspectos del sistema de recompensa de los animales. Para ilustrar este punto, los animales con alteraciones de los apegos a sus progenitores también tienen respuestas anormales a la novedad, alteración del condicionamiento del apetito y una sensibilidad muy alta a los antagonistas de la dopamina y reactividad a la administración de otros fármacos (véase 26,27). Estos hallazgos también se han extendido a estudios de niños con trastornos de la conducta destructivos (28).

Efectos de tipo similar están resultando evidentes con respecto al desarrollo emocional de niños de edad escolar que han tenido experiencias tempranas adversas. Los niños que han sufrido malos tratos físicos están expuestos a señales emocionales incongruentes o mal transmitidas en sus entornos. Los adultos que deben responsabilizarse de la atención a estos niños tienden a titubear entre estados emocionales extremos de ira y aislamiento social (29). Sin embargo, estas interacciones sociales con cuidadores primarios son la base principal sobre la cual estos niños comienzan a aprender en torno a su medio social. Por este motivo, una mayor comprensión de las regiones del cerebro relacionadas con el aprendizaje de la recompensa o el castigo posiblemente ayude a explicar los efectos del entorno sobre la conducta interpersonal de estos niños.

Los niños que han sufrido malos tratos físicos se vuelven adeptos a reconocer señales de ira y hostilidad (3,30,31). Estos patrones reflejan formas en las cuales los niños aprenden a dirigir su atención a la información sobresaliente significativa en el entorno. Este tipo de atención a las señales de amenaza en el entorno ulteriormente afecta a la forma en que los niños llegan a conceptualizar sus mundos sociales. Como una ilustración, los niños de 5 años que sufren malos tratos tienden a creer que casi cualquier clase de situación interpersonal podría originar que un adulto se vuelva iracundo; en cambio, la mayoría de los niños que no sufren malos tratos ven que es probable la ira sólo en circunstancias interpersonales específicas (32).

Estos tipos de datos han planteado nuevas dudas en torno a cómo la información probabilística sobre las conductas de otras personas son inducidas en el pensamiento de los niños. Dado que los niños tienen una capacidad de procesamiento limitada y que existen aspectos ilimitados del mundo que pueden atenderse en un determinado momento, puede ser el caso

de que los niños que sufren abuso confieran prioridad a las señales sociales negativas a expensas de las positivas. En congruencia con esta perspectiva, en una tarea de recompensa probabilística, la mayoría de los niños respondieron con rapidez a medida que se incrementaron sus probabilidades de ganar una recompensa. En contraste, los niños con malos tratos no fueron sensibles a la probabilidad de recompensa (33). Además, los modelos de primates también informan que los simios que sufren malos tratos despliegan menos interés en las recompensas, en comparación con simios de control (34). Han surgido algunos sistemas cerebrales potenciales que pueden subyacer a estos fenómenos y proporcionar claves en torno a la presentación de trastornos mentales.

SISTEMAS NEURALES POTENCIALES EN EL DESARROLLO Y EL ESTRÉS

Las zonas del cerebro que en la actualidad reciben la mayor atención de psicopatólogos del desarrollo son la corteza prefrontal (una posible opción debido a su periodo prolongado de desarrollo posnatal, así como sus vínculos con las capacidades de regulación de la conducta, como son el control de impulsos y las funciones ejecutivas), la amígdala (debido a sus vínculos con la regulación emocional) y los ganglios basales y la corteza orbitofrontal (las cuales, en conjunto, parecen representar los resultados de las situaciones que el organismo ha experimentado) (véase 35).

La mayor parte de la investigación se ha enfocado en el papel que desempeña el estrés en las capacidades cognitivas de los niños, específicamente el funcionamiento ejecutivo, lo que depende de la corteza prefrontal. Si bien los estudios descriptivos en niños y adultos que han experimentado tipos específicos de malos tratos son importantes y aportan información, muchos grupos de investigación han comenzado a enfocarse en la idea de que no son experiencias específicas, como los malos tratos físicos, las que afectan al desarrollo bioconductual sino más bien, en forma más general, el estrés o la inestabilidad en las vidas de los niños (por ejemplo, 36). Un potente ejemplo de esto proviene del estudio realizado por Hanson et al (37), quien descubrió que los adolescentes con altos grados de estrés vital acumulado por lo general tienen volúmenes más pequeños en la corteza prefrontal, específicamente en la sustancia gris y blanca prefrontal, entre los polos cingulado anterior y el frontal. Al avanzar más allá de los análisis correlativos simples, esta investigación también reveló que las diferencias individuales en los volúmenes prefrontales explicaban la relación entre el estrés vital acumulado y la memoria operativa espacial.

Asimismo, se ha dirigido mucho la atención a la investigación, pero en el mismo grado que la incongruencia de los hallazgos, con respecto a la amígdala y el papel que desempeña en la desregulación emocional. La divergencia en los hallazgos puede derivar de factores metodológicos, muestras heterogéneas de niños con riesgo, efectos no lineales del estrés vital o una combinación de los tres factores. Para abordar algunas de estas cuestiones, Hanson et al (38) completaron un trazo manual riguroso de la amígdala en muestras de niños que experimentaban diferentes formas de estrés en una etapa temprana, tales como malos tratos físicos, descuido temprano o pobreza familiar extrema. Descubrieron que los volúmenes de la amígdala

eran más pequeños en los niños expuestos a estas diferentes formas de estrés, con el desarrollo del cerebro asociado a una mayor exposición al estrés acumulado y el surgimiento de problemas de la conducta en el niño. Estos datos parecen indicar que el estrés vital temprano y grave puede estar relacionado con una mayor excitación y muerte celular, lo que se refleja en reducciones del volumen cerebral. Sin embargo, se debe tener precaución al inferir patrones de desarrollo de estudios transversales; sólo la investigación longitudinal puede validar verdaderamente tal modelo de desarrollo de la amígdala después de la exposición al estrés a una edad temprana. Las alteraciones estructurales y funcionales en la amígdala pueden ayudarnos a comprender las diferencias individuales en el riesgo y la resistencia a los problemas de la conducta, según se relacionan con el estrés perjudicial.

Los ganglios basales representan una red diversa de estructuras subcorticales que funcionan en conjunto para coordinar y ejecutar conductas planificadas motivadas que precisan integración de movimiento, el pensamiento y el sentimiento (39). La corteza orbitofrontal es una zona de aprendizaje asociativo rápidamente flexible que es crucial para la señalización de expectativas de resultado como recompensa/castigo y la regulación de la conducta flexible (40). La teoría actual es que los ganglios basales guían el aprendizaje con base en evaluaciones de la probabilidad de un resultado positivo, en tanto que la corteza orbitofrontal representa información de ganancia y pérdida y, en conjunto, estos sistemas proporcionan una forma robusta para que el organismo aprenda y se adapte al entorno (41). Como es de esperar, las alteraciones en estos sistemas se relacionan con un aprendizaje deficiente de las señales ambientales. Es muy interesante que las neuronas de la corteza orbitofrontal no dejan de descargarse en respuesta a la recompensa después del aprendizaje, lo que indica que estas neuronas respaldan las predicciones sobre la base de los impulsos aferentes y la anticipación antes que otras regiones procesadoras de emociones, como la amígdala (42).

En congruencia con este punto de vista, el daño a la corteza orbitofrontal produce deficiencias en el aprendizaje inverso, reduce la velocidad del aprendizaje de recompensa y es activado en seres humanos durante procesos como el arrepentimiento y el razonamiento contrafáctico (43-45). Es común a estos ejemplos la necesidad de señalar en tiempo real información sobre los resultados previstos por las circunstancias en el entorno. Alguna evidencia emergente parece indicar cambios funcionales en la corteza orbitofrontal y los ganglios basales durante el procesamiento de recompensa en adolescentes. Esto indica además que estos sistemas son una fuente de cambios en el desarrollo en la conducta social (46).

También hay cierta evidencia de que el funcionamiento de estos sistemas puede explicar, en parte, cómo los factores estresantes a una edad temprana confieren riesgos de por vida para los niños. Muchas clases de factores estresantes a una edad temprana (separación materna, rechazo social, exposición crónica a estrés, malos tratos) parecen alterar los neurotransmisores y receptores en los ganglios basales que después se relacionan con alteraciones en el aprendizaje (47). Los malos tratos de menores se han relacionado con una menor participación de los ganglios basales durante una tarea de recompensa (48) y los niños que presentan estrés a una edad temprana tienen volúmenes de corteza orbitofrontal más pequeños (49).

¿Cuáles procesos de desarrollo podrían vincular a estos componentes de los circuitos neurales? Un sistema bien comprendido es el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HPA), que es central para comprender los efectos negativos del estrés y el trauma en los niños. Cuando un individuo afronta un factor estresante, el hipotálamo secreta la hormona liberadora de corticotropina (CRH). Esta hormona actúa sobre la glándula hipófisis y hace que libere hormona adrenocorticotrópica (ACTH). La ACTH actúa luego sobre la glándula suprarrenal y da por resultado la producción de cortisol. El cortisol se une a receptores de glucocorticoide en el hipocampo para regular el eje HPA e inhibir la liberación adicional de CRH. Asimismo, el cortisol liberado en respuesta al estrés se une a receptores de glucocorticoide a nivel celular para regular el sistema inmunitario (50). Este sistema favorece la adaptación en respuesta a los factores estresantes normativos. Los grados tóxicos o extremos de exposición al estrés a una edad temprana pueden alterar este sistema (51).

Otros sistemas hormonales también tienen el potencial de ayudar a comprender cómo la adversidad a una edad temprana afecta la conducta social subsiguiente. Por ejemplo, en un estudio reciente se analizó el funcionamiento del neuropéptido oxitocina en niños de 8 a 11 años después de un factor estresante social. Las niñas con antecedente de malos tratos físicos mostraron mayores concentraciones de oxitocina en la orina y menores concentraciones de cortisol salival después del factor estresante, en comparación con quienes hicieron las veces de testigos (52). Sin embargo, los niños que habían sufrido malos tratos y los de control, no mostraron diferencias en sus respuestas hormonales. Estos datos indican que la adversidad a una edad temprana puede alterar el desarrollo del sistema de regulación del estrés en niñas hacia la infancia media. Las alteraciones de este sistema tienen repercusiones no sólo en la regulación satisfactoria de las emociones por los niños, sino también en aspectos de conductas de comportamiento, como el establecimiento de relaciones interpersonales estables y seguras.

Desde una perspectiva de desarrollo, es importante hacer hincapié en que la intensificación de la detección de amenaza (así como la infinidad de sistemas que los niños utilizan para promover la autorregulación y el comportamiento) son decisivos para los niños que viven en contextos que no proporcionan protección adecuada. En consecuencia, los sistemas hormonales como los glucocorticoides y la oxitocina que desempeñan un papel en coordinar estas respuestas (53) pueden ser dianas importantes de intervenciones dirigidas a mejorar la adaptación de los niños.

Por consiguiente, uno de los avances más promisorios ha sido el empleo de enfoques epigenéticos para comprender los procesos reguladores de la emoción. La epigenética bien puede proporcionar un nuevo impulso para comprender los procesos etiológicos en una gama de trastornos psicológicos. Solíamos pensar en la herencia en términos de las letras del código de DNA transmitidas en el óvulo y el espermatozoide de los padres, pero ahora sabemos que hay otras vías: la conducta de los padres puede escribir información en el DNA, independientemente del óvulo y el espermatozoide. Esto añade un grado de flexibilidad a la extensión de un código de DNA fijo. Esta flexibilidad biológica parece muy lógica: a través de la experiencia, los individuos utilizan información proveniente del entorno en que crecen, modificando el DNA para hacer frente al medio ambiente.

No sólo las características reales del ambiente podrían afectar el funcionamiento de los genes. También es posible que las interpretaciones de los niños y sus percepciones subjetivas de su experiencia sean suficientes para desencadenar cambios epigenéticos (54). Dado que los problemas de conducta de los niños que sufren malos tratos en gran parte son explicables por factores experienciales más que de riesgo genético (55), esto encaja con las observaciones de que los niños que experimentan malos tratos prestan atención excesiva a la amenaza y la hostilidad en su entorno. Tales procesos de atención pueden reflejar la adaptación a corto plazo a entornos hostiles, pero conllevan riesgo a largo plazo para la salud y la conducta.

Aunque los mecanismos a través de los cuales se logran estos efectos probablemente implican diversas vías celulares y moleculares, hay evidencia emergente que respalda la hipótesis de que los cambios epigenéticos, como la metilación de DNA y las modificaciones de histonas pueden ser mediadores de los efectos de variaciones a una edad temprana en las interacciones sociales entre madres y lactantes. Es más, puede haber plasticidad dentro de estas vías epigenéticas en puntos del desarrollo, de manera que las experiencias sociales de jóvenes y adultos también pueden inducir al cambio epigenético (véase 56). Estos hallazgos tienen implicaciones para comprender el surgimiento de problemas de la conducta a una edad temprana en la infancia (por ejemplo, problemas de regulación de las emociones), así como problemas a largo plazo en la edad adulta (tales como cáncer y enfermedades cardiovasculares). Estos datos también resaltan las interacciones dinámicas que ocurren entre genes y entornos durante el curso del desarrollo.

Recientemente, los cambios epigenéticos en el gen del receptor de glucocorticoide fueron analizados por Romens et al (57) en sangre entera de niños de 11 a 14 años. La región promotora del gen es la secuencia necesaria para activar e inactivar el gen. Por lo general se halla cerca del inicio de un gen y tiene puntos de unión a enzimas que elaboran RNA. En el estudio efectuado por Romens et al, los niños sujetos a malos tratos tuvieron más metilación en varias zonas del exón 1F de la región promotora del gen NR3C1, específicamente la zona 3 de CpG, lo cual puede tener implicaciones importantes para el desarrollo del cerebro, dado que es el punto de unión del factor de crecimiento del nervio (58).

Estos resultados resaltan los mecanismos moleculares que vinculan el estrés en la infancia con cambios biológicos que pueden desencadenar trastornos mentales y físicos. Hallazgos congruentes en estudios de roedores y humanos indican que un mejor trato parental disminuye la metilación del promotor de receptor de glucocorticoide, aumentando la expresión del receptor. El aumento de la expresión del receptor del glucocorticoide en el hipocampo disminuye la reactividad al estrés. Aunque esta es una explicación sobresimplificada (intervienen otros factores, como la cromatina y las histonas), la idea general es que el metilo inhibe la transcripción del gen y puede considerarse como un modelo útil para comprender las complejidades de la expresión del gen.

Sin embargo, es difícil la transferencia entre las especies. Los datos epigenéticos actuales sobre el receptor de glucocorticoide son congruentes sobre el punto de vista de que los genes pueden activarse e inactivarse y sin embargo, tales estudios en seres humanos no pueden inferir la causalidad si son limitados en términos de especificidad de los procesos celulares que ocu-

rren en los cerebros de niños vivientes. Tampoco reflejan la expresión del gen. Lo que los estudios en animales pueden hacer es controlar con respecto a las variables de confusión que no son posibles de explicar en estudios de seres humanos, donde necesitamos aprovechar la oportunidad en nuestra investigación.

Un vínculo claro entre los estudios en animales controlados y la medición periférica de los cambios epigenéticos en seres humanos tiene que ver con los efectos del estrés temprano en la capacidad del sistema inmunitario. De hecho, en congruencia con los cambios periféricos en la metilación del gen de receptor de glucocorticoide, los niños con exposición al estrés en una etapa temprana, muestran deficiencias en las funciones inmunitarias (17,22).

CONCLUSIONES

La investigación reciente en psicopatología del desarrollo ha aumentado nuestra comprensión de cómo los individuos adquieren la serie de capacidades que les permiten hacer frente con eficacia a los retos planteados por cada periodo del desarrollo. Este enfoque también está descubriendo nuevos aspectos de lo que conduce al fracaso en la adquisición de estas capacidades. En este artículo, he utilizado el ejemplo de la exposición de los niños al estrés a una edad temprana, para demostrar cómo los psicólogos del desarrollo ahora tienden a restar importancia a las categorías diagnósticas y, en cambio, resaltar los contextos sociales y biológicos, sucesos y circunstancias que han creado oportunidades para las respuestas de inadaptación y problemas de salud en los niños.

Los psicólogos del desarrollo se han enfocado menos en las causas de la psicopatología y han tratado de profundizar en los procesos de cambio. ¿Qué es lo que conduce a un individuo a adoptar una vía de desarrollo por contraposición a otra? De este sustrato académico surgen dos heurísticas. La primera es que el riesgo de la psicopatología es acumulativo. Ahora comprendemos que el desarrollo temprano anómalo de habilidades relativamente simples a una edad temprana crea un fundamento débil para las habilidades más complejas que surgen más tarde. Asimismo, es posible que se acumulen dificultades tempranas en el curso de la vida, aumentando la carga de un individuo y dando lugar a demandas cada vez más exigentes sobre las estrategias de adaptación (59).

La segunda heurística tiene que ver con situar el desarrollo biológico dentro de un contexto ambiental, a veces llamado "integración biológica". Esto refleja un interés en cómo "aparecen" los contextos sociales para modificar los procesos biológicos. Resulta claro que los cambios epigenéticos representan una de estas posibilidades (54). Otros mecanismos putativos son los cambios en el sistema neuroendocrino (53) y el procesamiento neural alterado de las señales sociales (60-63).

Integrar la investigación en torno a la neurobiología del aprendizaje puede resultar una forma poderosa de evaluar nuevas hipótesis con respecto a cómo el entorno llega a regular la conducta. Esto se debe a que la adaptación social satisfactoria refleja la capacidad de los niños para aprender de experiencias interpersonales complejas y variadas. Los niños necesitan distinguir factores que incluyan señales para el acercamiento frente a la retirada, acciones que conduzcan a

castigos frente a recompensas, y cuáles conductas conducen al éxito para lograr la satisfacción de las necesidades y los deseos. Estos procesos se vuelven cada vez más intrincados y afinados a medida que se desarrollan los sistemas neuroanatómicos relevantes y a medida que el rango, la complejidad y la cantidad de información social se incrementan para el niño en vías de desarrollo.

Un enfoque en los procesos de desarrollo nos permite formular preguntas relativas a cuáles mecanismos neurales utilizamos para procesar la información socioemocional, cómo estos mecanismos por sí mismos son conformados por el contexto social, por qué los entornos sociales adversos confieren riesgo a los niños y, tal vez, cuáles clases de intervenciones basadas en la neutralización podrían resolver las deficiencias en la autorregulación.

Aspectos para orientaciones futuras

Una serie de aspectos posiblemente serán el centro de un mayor interés en un futuro cercano. En primer lugar, todavía no está claro si es más fructífero enfocarse en los factores estresantes específicos (como la psicopatología de los progenitores o los malos tratos físicos) o si es suficiente una conceptualización más amplia de los efectos del estrés sobre el desarrollo de los niños (37). Por ejemplo, Hanson et al (64) descubrieron que los lactantes de familias con muy bajos ingresos tenían volúmenes menores de sustancia gris, un tejido decisivo para procesar la información y la ejecución de acciones. Las diferencias en el crecimiento del cerebro resultaron variar con la posición socioeconómica y los niños de hogares con menos ingresos tuvieron trayectorias de crecimiento más lentas durante la lactancia y la infancia temprana. Estas diferencias volumétricas se relacionaron con el surgimiento de problemas de trastornos de la conducta (64).

Se han comunicado diferencias cognitivas y neurobiológicas similares en niños que experimentan descuido temprano, sobre todo los niños criados en contextos de internamiento (65,66). Por ejemplo, los niños que sufrieron descuido a una edad temprana mostraron deficiencias del desarrollo en la microestructura de la sustancia blanca prefrontal, lo cual es congruente con una organización más difusa, y esto estuvo relacionado con las disfunciones neurocognitivas (67). En consecuencia, una amplia gama de experiencias estresantes a una edad temprana pueden relacionarse con respuestas similares en el desarrollo.

Otra dificultad radica en cómo conceptualizar el estrés en los niños. Aún no comprendemos por completo cuándo la exposición al estrés no tendrá consecuencias en el desarrollo y cuándo será nociva. La siguiente serie de investigaciones en el campo de la psicopatología del desarrollo habrá de abordar cuestiones referentes a qué clase de circunstancias son necesarias para que la experiencia ambiental sostenga una repercusión a largo plazo sobre la conducta. Necesitamos comprender mejor los umbrales para determinar cuándo los aspectos como el estrés tolerable se convierten en tóxicos, e identificar las diferencias centrales entre las respuestas del individuo a la adversidad. Tales cuestiones ayudarán a apalancar esta comprensión para descubrir tratamientos que sean eficaces y apropiados para los individuos en diferentes fases del desarrollo.

Implicaciones clínicas

Una dilucidación de los procesos del desarrollo implica la comprensión de la adaptación así como la inadaptación. Por consiguiente, un aspecto clave de las intervenciones adecuadas para el desarrollo precisa la contextualización de la conducta de un niño en términos de cómo puede haber sido útil para el niño en el pasado. Al parecer, algunos patrones cognitivos, afectivos y conductuales que surgen en los niños expuestos al estrés pueden haberles permitido a estos niños hacer frente a circunstancias anómalas de la vida. Como un ejemplo, en un contexto psiquiátrico, conceptualizamos la ansiedad como una desventaja. De hecho, la ansiedad es problemática en los individuos que viven en entornos de bajo peligro muy constantes. Sin embargo, si el peligro o la incertidumbre son considerables, entonces puede ser útil mantener un perfil bajo y responder con rapidez a posibles amenazas. Por este motivo, es importante considerar los síntomas dentro del contexto de la vida del niño, más que únicamente dentro de sus circunstancias actuales. Si un niño continúa viviendo en un contexto familiar que es inestable, donde la amenaza es considerable, puede ser perjudicial reducir la ansiedad del niño o la vigilancia de la amenaza. Aun a un alto costo, los niños necesitan apoyos para hacer frente a las realidades de sus vidas.

A medida que los médicos y los investigadores comiencen a desarrollar nuevos y eficaces tratamientos para los niños, un reto será aprender cómo adaptar las intervenciones a determinados individuos, con base en las circunstancias biológicas y ambientales específicas de ellos. En la actualidad, muchos tratamientos para los niños vienen siendo un poco genéricos, con enfoques difundidos como el cognitivo conductual, la atención plena o las terapias orientadas al apego, que se están aplicando en forma similar a través de una gama de trastornos de la salud mental, edades y diferencias individuales. Además, los estudios de intervención tienden a enfocarse en medidas de resultados en la conducta que son amplias y no específicas, como las calificaciones o las entrevistas para evaluar síntomas manifiestos, el aprovechamiento escolar o las evaluaciones observadas de la conducta. Sin embargo, nuestros constructos conductuales aún no han evolucionado para alcanzar el mismo grado de especificidad mecanicista, como las medidas biológicas más nuevas. Se necesitarán medidas de la conducta más sensibles y específicas para verdaderamente distinguir los procesos subyacentes a los problemas de salud mental.

Hay esperanza para intervenciones eficaces. Aunque los datos señalan que las experiencias sociales pueden alterar la fisiología humana, estos cambios no necesariamente son permanentes. Por ejemplo, hay cierta evidencia para la reversibilidad epigenética de roedores dentro del sistema de receptor de glucocorticoide (68). Tales avances necesitarán no sólo que descubramos formas de actuar específicamente y modificar los procesos bioconductuales, sino que podamos personalizar los tratamientos basándonos en la naturaleza y en la sincronización de la experiencia de un niño y la sensibilidad y la reactividad del niño individual a esas experiencias.

Si es correcta la hipótesis de que las experiencias a una edad temprana que desencadenan problemas psicológicos en los niños y adolescentes también minan su salud física de por vida, esto implicaría que la morbilidad de las enfermedades en la edad adulta y en la edad avanzada también podrían reducirse

si se mejora satisfactoriamente la salud psicológica de los niños. Este será el reto para la siguiente década de la psicopatología del desarrollo.

Agradecimientos

El U.S. National Institute of Mental Health, a través del número de beca R01-MH61285, respaldó la preparación de este artículo. El autor agradece a A. Bechner por su ayuda en la preparación del manuscrito.

Bibliografía

1. Cicchetti D (ed). 25th anniversary special issue – Development and psychopathology: a vision realized. *Develop Psychopathol* 2013;25:1199-653.
2. Nanni V, Uher R, Danese A. Childhood maltreatment predicts unfavorable course of illness and treatment outcome in depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2012;169:141-51.
3. Shackman J, Pollak SD. Impact of physical maltreatment on the regulation of negative affect and aggression. *Develop Psychopathol* 2014;26:1021-33.
4. Pollak SD, Cicchetti D, Hornung K et al. Recognizing emotion in faces: developmental effects of child abuse and neglect. *Develop Psychol* 2000;36:679-88.
5. Romens SE, Pollak SD. Emotion regulation predicts attention bias in maltreated children at-risk for depression. *J Child Psychol Psychiatry* 2012;53:120-7.
6. Nolen-Hoeksema S, Wisco BE, Lyubomirsky S. Rethinking rumination. *Perspect Psychol Sci* 2008;3:400-24.
7. Hilt LM, Pollak SD. Characterizing the ruminative process in young adolescents. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2013;42:519-40.
8. Hilt LM, Leitzke BT, Pollak SD. Cognitive control in high- versus low-ruminating youth: the importance of emotion. *J Exp Psychopathol* 2014;5:302-13.
9. Hilt LM, Pollak SD. Getting out of rumination: comparison of three brief interventions in an adolescent sample. *J Abnorm Child Psychol* 2012;40:1157-65.
10. Cuthbert BN. The RDoC framework: facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology. *World Psychiatry* 2014;13:28-35.
11. Weinberger DR, Goldberg TE. RDoCs redux. *World Psychiatry* 2014;13:36-8.
12. Wakefield JC. Wittgenstein's nightmare: why the RDoC grid needs a conceptual dimension. *World Psychiatry* 2014;13:38-40.
13. Tamminga CA. Approaching a human neuroscience for disease understanding. *World Psychiatry* 2014;13:41-3.
14. Jablensky A, Waters F. RDoC: a roadmap to pathogenesis? *World Psychiatry* 2014;13:43-4.
15. Keshavan MS, Ongur D. The journey from RDC/DSM diagnoses toward RDoC dimensions. *World Psychiatry* 2014;13:44-6.
16. Maj M. Keeping an open attitude towards the RDoC. *World Psychiatry* 2014;13:1-3.
17. Shirtcliff EA, Coe CL, Pollak SD. Early childhood stress is associated with elevated antibody levels to herpes simplex virus type 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:2963-7.
18. Kiecolt-Glaser JK, Gouin JP, Weng NP et al. Childhood adversity heightens the impact of later-life caregiving stress on telomere length and inflammation. *Psychosom Med* 2011;73:16-22.
19. Miller GE, Chen E, Parker KJ. Psychological stress in childhood and susceptibility to the chronic diseases of aging: moving toward a model of behavioral and biological mechanisms. *Psychol Bull* 2011;137:959-97.
20. Taylor SE, Way BM, Seeman TE. Early adversity and adult health outcomes. *Develop Psychopathol* 2011;23:939-54.
21. Shonkoff JP, Garner AS, Committee on Psychosocial, Developmental, and Behavioral Pediatrics. The lifelong effects of childhood adversity and toxic stress. *Pediatrics* 2012;129:e232-46.
22. Danese A. Developmental psychoneuroimmunology: from bench to bedside. *Brain Behav Immun* 2014;36:27-8.
23. Gallistel CR, Gibbon J. Time, rate, and conditioning. *Psychol Rev* 2000;107:289-344.
24. Forbes EE, Goodman SH. Reward function: a promising but (still) underexamined dimension in developmental psychopathology. *J Abnorm Psychol* 2014;123:310-3.
25. Moles A, Kieffer B, D'Amato F. Deficit in attachment behavior in mice lacking themu-opioid receptor gene. *Science* 2004;304:1983-6.
26. Bakermans-Kranenburg MJ, van Ijzendoorn MH. Differential susceptibility to rearing environment depending on dopaminergic genes: new evidence and a meta-analysis. *Develop Psychopathol* 2011;23:39-52.
27. Matthews K, Robbins T. Early experience as a determinant of adult behavioural responses to reward: the effects of repeated maternal separation in the rat. *Neurosci Biobehav Rev* 2003;27:45-55.
28. Finger E, Marsh A, Blair K et al. Disrupted reinforcement signaling in the orbitofrontal cortex and caudate in youths with conduct disorder or oppositional defiant disorder and a high level of psychopathic traits. *Am J Psychiatry* 2011;168:152-62.
29. Shackman J, Fatani S, Camras L et al. Emotion expression among abusive mothers is associated with their children's emotion processing and problem behaviours. *Cogn Emot* 2010;24:1421-30.
30. Pollak SD, Vardi S, Putzer Bechner A et al. Physically abused children's regulation of attention in response to hostility. *Child Dev* 2005;76:968-77.
31. Shackman J, Shackman A, Pollak S. Physical abuse amplifies attention to threat and increases anxiety in children. *Emotion* 2007;7:838-52.
32. Perlman S, Kalish C, Pollak SD. The role of maltreatment experience in children's understanding of the antecedents of emotion. *Cogn Emot* 2008;22:651-70.
33. Guyer A, Kaufman J, Hodgdon H et al. Behavioral alterations in reward system function: the role of childhood maltreatment and psychopathology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:1059-67.
34. Pryce C, Dettling A, Spengler M et al. Deprivation of parenting disrupts development of homeostatic and reward systems in marmoset monkey offspring. *Biol Psychiatry* 2004;56:72-9.
35. McCrory E, De Brito SA, Viding E. The link between child abuse and psychopathology: a review of neurobiological and genetic research. *J Roy Soc Med* 2012;105:151-6.
36. Evans GW, Li D, Whipple SS. Cumulative risk and child development. *Psychol Bull* 2013;139:1342-96.
37. Hanson JL, Chung MK, Avants BB et al. Structural variations in prefrontal cortex mediates the relationship between early childhood stress and spatial working memory. *J Neurosci* 2012;32:7917-25.
38. Hanson JL, Nacewicz BM, Sutterer MJ et al. Behavioral problems after early life stress: contributions of the hippocampus and amygdala. *Biol Psychiatry* 2014;77:314-23.
39. Haber S. The primate basal ganglia: parallel and integrative networks. *J Chem Neuroanat* 2003;26:317-30.
40. Kringelbach M, Rolls E. The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Prog Neurobiol* 2004;72:341-72.

41. Frank M, Claus E. Anatomy of a decision: striato-orbitofrontal interactions in reinforcement learning, decision making, and reversal. *Psychol Rev* 2006;113:300-26.
42. Schoenbaum G, Roesch MR, Stalnaker TA et al. A new perspective on the role of the orbitofrontal cortex in adaptive behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:885-92.
43. Honey CJ, Kotter R, Breakspear M et al. Network structure of cerebral cortex shapes functional connectivity on multiple time scales. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:10240-5.
44. Murray EA, Wise SP, Rhodes SEV. What can different brains do with reward? In: Gottfried JA (ed). *The neurobiology of sensation and reward*. Boca Raton: Taylor & Francis, 2011:61-98.
45. Passingham RE, Stephan KE, Kotter R. The anatomical basis of functional localization in the cortex. *Nat Rev Neurosci* 2002;3: 606-16.
46. Galvan A. Earlier development of the accumbens relative to orbitofrontal cortex might underlie risk-taking behavior in adolescents. *J Neurosci* 2006;26:6885-92.
47. Desteno D, Schmauss C. A role for dopamine D2 receptors in reversal learning. *Neuroscience* 2009;162:118-27.
48. Mehta M, Gore-Langton E, Golembo N et al. Hyporesponsive reward anticipation in the basal ganglia following severe institutional deprivation early in life. *J Cogn Neurosci* 2010;22:2316-25.
49. Hanson J, Chung M, Avants B et al. Early stress is associated with alterations in the orbitofrontal cortex: a tensor-based morphometry investigation of brain structure and behavioral risk. *J Neurosci* 2010;30:7466-72.
50. Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR et al. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behavior and cognition. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:434-45.
51. Koss KJ, Hostinar CE, Donzella B et al. Social deprivation and the HPA axis in early development. *Psychoneuroendocrinology* 2014;50:1-13.
52. Seltzer LJ, Ziegler T, Connolly MJ et al. Stress-induced elevation of oxytocin in maltreated children: evolution, neurodevelopment, and social behavior. *Child Dev* 2014;85:501-12.
53. Hostinar CE, Gunnar MR. The developmental effects of early life stress: an overview of current theoretical frameworks. *Curr Dir Psychol Sci* 2013;22:400-6.
54. Slavich GM, Cole SW. The emerging field of human social genomics. *Clin Psychol Sci* 2013;1:331-48.
55. Jaffee SR, Caspi A, Moffitt TE et al. Physical maltreatment victim to antisocial child: evidence of an environmentally mediated process. *J Abnorm Psychol* 2004;113:44-55.
56. Champagne FA, Curley JP. Epigenetic influence of the social environment. In: Petronis A, Mill J (eds). *Brain, behavior and epigenetics*. New York: Springer, 2011:185-208.
57. Romens SE, MacDonald J, Svaren J et al. Associations between early life stress and gene methylation in children. *Child Dev* 2014;86:303-9.
58. Weaver ICG, Hellstrom IC, Brown SE et al. The methylated-DNA binding protein MBD2 enhances NGFI-A (egr-1)-mediated transcriptional activation of the glucocorticoid receptor. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2014;369.
59. Essex MJ, Klein MH, Cho E et al. Maternal stress beginning in infancy may sensitize children to later stress exposure: effects on cortisol and behavior. *Biol Psychiatry* 2002;52:776-84.
60. Hankin BL, Gibb BE, Abela J et al. Selective attention to affective stimuli and clinical depression among youths: role of anxiety and specificity of emotion. *J Abnorm Psychol* 2010;119:491-501.
61. Pollak SD. The role of parenting in the emergence of human emotion: new approaches to the old nature-nurture debate. *Parent Sci Pract* 2012;12:232-42.
62. Reeb-Sutherland BC, Williams LR, Degnan KA et al. Identification of emotional facial expressions among behaviorally inhibited adolescents with lifetime anxiety disorders. *Cogn Emot* 2015;29: 372-82.
63. Briggs-Gowan MJ, Pollak SD, Grasso D et al. Attention bias and anxiety in young children exposed to family violence. *J Child Psychol Psychiatry* (in press).
64. Hanson JL, Hair N, Shen DG et al. Family poverty affects the rate of human infant brain growth. *PLoS One* 2013;8:e80954.
65. Pollak SD, Nelson CA, Schlaak MF et al. Neurodevelopmental effects of early deprivation in postinstitutionalized children. *Child Dev* 2010;81:224-36.
66. Sheridan MA, Fox NA, Zeanah CH et al. Variation in neural development as a result of exposure to institutionalization early in childhood. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109:12927-32.
67. Hanson JL, Adiuru N, Chung MK et al. Early neglect is associated with alterations in white matter integrity and cognitive functioning. *Child Develop* 2013;84:1566-78.
68. Weaver ICG, Champagne FA, Brown SE et al. Reversal of maternal programming of stress responses in adult offspring through methyl supplementation: altering epigenetic marking later in life. *J Neurosci* 2005;25:11045-54.

DOI 10.1002/wps.20237

¿Cuán importantes son los factores comunes en psicoterapia? Una actualización

BRUCE E. WAMPOLD

Department of Counseling Psychology, University of Wisconsin, Madison, WI, USA; Modum Bad Psychiatric Center, Vikersund, Norway

Los factores comunes tienen un largo historial en el campo de la teoría, la investigación y la práctica de la psicoterapia. Para comprender la evidencia que los respalda como elementos terapéuticos importantes, se describe el modelo contextual de la psicoterapia. Luego se presenta la evidencia, derivada principalmente del metanálisis de factores comunes específicos, tales como alianza, empatía, expectativas, adaptación cultural y diferencias de terapeutas. Enseguida se expone la evidencia que apoya cuatro factores relacionados con la especificidad, tales como diferencias en el tratamiento, componentes específicos, cumplimiento del tratamiento y competencias. La evidencia respalda la conclusión de que los factores comunes son importantes para lograr beneficios en la psicoterapia.

Palabras clave: Factores comunes, modelo contextual, psicoterapia, alianza, empatía, expectativas, adaptación cultural, diferencias de terapeuta, ingredientes específicos.

(World Psychiatry 2015;14:270–277)

Los factores comunes tienen un largo historial en psiquiatría; tienen su origen en un artículo original de S. Rosenzweig en 1936 (1) y fueron difundidos por J. Frank en las diversas ediciones de su libro *Persuasión y Curación* (2-4). Durante este periodo, se han aceptado y se han descartado a la vez los factores comunes, lo que ha creado cierta tensión (5-9). El propósito de este artículo no es analizar o discutir el debate, sino proporcionar una actualización que resuma la evidencia relacionada con estos factores.

Para comprender la evidencia en torno a los factores comunes, es importante tener presente que estos factores son más que una serie de elementos terapéuticos comunes a todas o a la mayor parte de las psicoterapias. En conjunto, conforman un modelo teórico en torno a los mecanismos del cambio en la psicoterapia.

En tiempos recientes se propuso un modelo de factor común específico, llamado el modelo contextual (8,10). Si bien existen otros modelos de factores comunes (por ejemplo, 4,11), basados en proposiciones teóricas diferentes, las predicciones sobre la importancia de diversos factores comunes son similares y la elección del modelo no afecta a las conclusiones con respecto a la repercusión de estos factores. A continuación se presenta el modelo contextual, seguido de un análisis de la evidencia de los factores comunes integrados en el modelo.

EL MODELO CONTEXTUAL

El modelo contextual plantea que hay tres vías a través de las cuales la psicoterapia es útil. Esto es, la psicoterapia no tiene una influencia unitaria en los pacientes, sino más bien funciona a través de diversos mecanismos. Los mecanismos subyacentes a las tres vías comprenden las características evolutivas de los seres humanos como la especie social por antonomasia; por consiguiente, la psicoterapia es un caso especial de un procedimiento de curación social.

En consecuencia, el modelo contextual proporciona una explicación alternativa a las ventajas de la psicoterapia en relación con las que resaltan componentes específicos que supues-

tamente son útiles para trastornos concretos, debido a que corrigen una deficiencia identificable (8).

Las tres vías del modelo contextual implican: a) la relación real, b) la creación de las expectativas a través de la explicación del trastorno y el tratamiento implícito y c) la puesta en práctica de las acciones de promoción de la salud. Antes que se puedan activar estas vías, pueden establecer una relación terapéutica inicial.

Relación terapéutica inicial

Antes que se inicie el trabajo de la terapia, es necesario que se cree un vínculo inicial entre el terapeuta y el paciente. E. Bordin señaló en 1979 que "algún nivel básico de confianza seguramente denota todas las variantes de las relaciones terapéuticas, pero cuando se dirige la atención hacia los rincones más protegidos de la experiencia interna, se necesitan y desarrollan vínculos más profundos de confianza y apego" (12, p. 254). La reunión inicial del paciente y el terapeuta es básicamente la reunión de dos extraños, en la que el paciente toma la determinación de si el terapeuta es digno de confianza, tiene la experiencia necesaria y se tomará el tiempo y el esfuerzo para comprender tanto el problema como el contexto en el cual el paciente y el problema están situados.

La formación del vínculo inicial es una combinación de un procesamiento ascendente y descendente. Los seres humanos hacen determinaciones muy rápidas (en un lapso de 100 ms), basándose en la vista del rostro de otro ser humano, para decidir si la otra persona es digna de confianza o no lo es (13), lo que indica que los pacientes deben hacer juicios muy rápidos con respecto a si pueden confiar en su terapeuta. Es más probable que los pacientes hagan juicios rápidos sobre la vestimenta del terapeuta, la disposición y la decoración de la sala (por ejemplo, diplomas en la pared) y otras características del ámbito terapéutico (14). Sin embargo, los pacientes acuden a la terapia también con expectativas en torno a la naturaleza de la psicoterapia, debido a experiencias previas, recomendaciones de otras personas íntimas o influyentes, creencias culturales, etcé-

tera. La interacción inicial entre el paciente y el terapeuta es decisiva, al parecer, pues un mayor número de pacientes terminan en forma prematura la terapia después de la primera sesión que en cualquier otro momento (15).

Vía 1: La relación real

La relación real, definida desde el punto de vista psicodinámico, es "la relación personal entre el terapeuta y el paciente, caracterizada por el grado en el cual cada uno es genuino con el otro y percibe o experimenta al otro en formas que se adecuan al otro" (16, p. 119). Aunque la relación psicoterapéutica está influida por los procesos sociales generales, es una relación social inusual por cuanto: a) la interacción es confidencial, con algunos límites estatutarios (por ejemplo, la notificación de los malos tratos de menores), y b) la revelación de material difícil (por ejemplo, de infidelidad de un cónyuge, de afecto vergonzoso, etcétera), no disuelve el vínculo social. De hecho, en psicoterapia, el paciente puede hablar sobre temas difíciles sin la amenaza de que el terapeuta terminará la relación.

La importancia de la conexión humana se ha descrito durante décadas, sea que se llame apego (17), pertenencia (18), apoyo social (19) o falta de soledad (20,21). De hecho, la soledad percibida es un factor de riesgo importante para la mortalidad, igual o más importante que el tabaquismo, la obesidad, la falta de ejercicio (para quienes tienen enfermedades cardíacas crónicas o para individuos sanos), la contaminación ambiental o el consumo excesivo de alcohol (22,24). La psicoterapia proporciona al paciente una conexión humana con un individuo empático y solidario, lo que debiera promover la salud, sobre todo para los pacientes que tienen relaciones sociales empobrecidas o caóticas.

Vía 2: Expectativas

La investigación en una serie de campos documenta que las expectativas tienen una fuerte influencia en la experiencia (25). De hecho, el supuesto precio de una botella de vino influye en la evaluación de lo agradable y también en las representaciones neurales (26). La investigación floreciente sobre los efectos de los placebos documenta la importancia de las expectativas, ya que los placebos han demostrado contundentemente que alteran la experiencia comunicada y también demuestran mecanismos fisiológicos y neurales (27,28).

Las expectativas en psicoterapia funcionan en varias formas posibles. Frank (4) describió cómo los pacientes acuden a psicoterapia desmoralizados no sólo por su angustia, sino también porque han intentado muchas veces y en muchas formas superar sus problemas, siempre sin resultado. Participar en la psicoterapia al parecer es una forma de restaurar la moral.

Sin embargo, la terapia tiene efectos más específicos sobre las expectativas que la simple restauración de la moral. Según el modelo contextual, los pacientes acuden a la terapia con una explicación de su sufrimiento, formada por sus propias creencias psicológicas, lo que a veces se llama "psicología popular" (29-31). Estas creencias, que están sujetas a la influencia de conceptualizaciones culturales del trastorno mental, pero que también son idiosincrásicas, no suelen ser adaptativas, en el sentido

de que no permiten soluciones. La psicoterapia proporciona una explicación a las dificultades del paciente, que son adaptativas, en el sentido de que representan un medio para superar las dificultades o hacer frente a las mismas. El paciente llega a creer en que participar en las tareas de la terapia y realizarlas satisfactoriamente, cualesquiera que sean, tendrá utilidad para hacer frente a sus problemas, lo cual luego aumenta en el paciente la expectativa de que tiene la capacidad para poner en práctica lo que es necesario. La creencia de que se puede hacer lo que sea necesario para resolver los propios problemas ha sido descrita en diversas formas, entre ellas, descripciones de dominio (4,32), autoeficacia (33) o expectativas de respuesta (25).

Es decisivo para la vía de la expectativa que los pacientes consideren que la explicación proporcionada y las acciones concomitantes del tratamiento resolverán sus problemas. En consecuencia, el paciente y el terapeuta necesitarán estar de acuerdo en torno a las metas del tratamiento, así como las tareas, que son dos componentes decisivos de la alianza terapéutica (34,35). Hatcher y Barends describieron la alianza como "el grado en el cual la diada de tratamiento se ocupa del trabajo colaborativo e intencional (36, p. 293). Crear las expectativas en la psicoterapia depende de una explicación teórica convincente, la cual es proporcionada al paciente y la cual es aceptada por el paciente, así como de actividades terapéuticas que son congruentes con la explicación, y que el paciente considera que conducirán a un control de sus problemas. Una alianza sólida indica que el paciente acepta el tratamiento y está trabajando en conjunto con el terapeuta, creando la confianza en el paciente de que el tratamiento será satisfactorio.

Vía 3: Componentes específicos

El modelo contextual estipula que existe un tratamiento, sobre todo uno que al paciente le resulta afectable y considera que resolverá su problema, creando las expectativas necesarias de que el paciente experimentará menos angustia. Todo tratamiento que reúne las condiciones del modelo contextual tendrá componentes específicos, es decir, cada tratamiento convincente contiene determinadas acciones terapéuticas bien especificadas.

La cuestión es cómo los componentes específicos funcionan para lograr los beneficios de la psicoterapia. Los defensores de tratamientos específicos aducen que estos componentes son necesarios para corregir una deficiencia psicológica específica. El modelo contextual plantea que los componentes específicos no sólo crean expectativas (vía 2), sino en forma general producen algunas acciones saludables. Es decir, el terapeuta induce al paciente para que ejecute algunas acciones saludables, independientemente de que sea pensar en las cosas en formas menos inadaptadas y fiarse menos de esquemas disfuncionales (tratamientos cognitivos-conductuales), mejora de las relaciones interpersonales (psicoterapia interpersonal y algunos tratamientos dinámicos), aceptarse más a sí mismo (terapias de autocompasión, aceptación y terapia de compromiso), expresar emociones difíciles (terapias enfocadas en las emociones y terapias dinámicas), adoptar la perspectiva de otros (terapia de mentalización), etcétera. Se ha subestimado el efecto de las variables en el estilo de vida sobre la salud mental (37). Es necesaria una fuerte alianza para la tercera vía lo mismo que

para la segunda, ya que sin un trabajo colaborativo sólido, sobre todo acuerdo en torno a las tareas de la terapia, el paciente no ejecutará las acciones saludables.

De acuerdo con el modelo contextual, si el tratamiento desencadena acciones saludables por parte del paciente, será eficaz, en tanto que los proponentes de componentes específicos como correctores de las disfunciones psicológicas predican que algunos tratamientos — aquellos con los componentes específicos más potentes — serán más eficaces que otros (8).

EVIDENCIA PARA DIVERSOS FACTORES COMUNES

Ahora que se ha presentado brevemente el modelo contextual, se dirigirá la atención a una actualización de la evidencia sobre los factores comunes. Cada factor analizado está integrado en el modelo contextual, aunque cada uno de ellos en forma más genérica se considera ateóricamente como importante. Según resultará evidente, muchos de los factores comunes no son teórica o empíricamente diferentes.

Para presentar la evidencia de manera sucinta y con escaso sesgo y error posible, nos basamos en metanálisis de estudios primarios. Los estudios en que se analiza la relación de los grados de un factor común y resultado suelen comunicarse mediante algún tipo de estadística de correlación (por ejemplo, la correlación de producto-momento de Pearson), en tanto que los estudios que manipulan en forma experimental y comparan condiciones, típicamente informan alguna diferencia media estandarizada (por ejemplo la *d* de Cohen). Para fines de comparación, las estadísticas de correlación se convirtieron en *d* de Cohen. Todos los metanálisis informan estadísticas agregadas, corregidas conforme a sesgo, basadas en los efectos de estudios individuales ponderados en forma apropiada. Para comprender la importancia de los efectos, Cohen (38) clasificó una *d* de 0,2 como pequeña, 0,5 como media y 0,8 como grande. Se resume la evidencia en la Figura 1, donde los efectos de diversos factores comunes se comparan con los de diversos factores específicos.

Alianza

La alianza consta de tres componentes: el vínculo, el acuerdo sobre las metas de tratamiento y el acuerdo sobre las tareas de la terapia (12). Como se señaló antes, la alianza es un factor común decisivo, instrumental tanto en la vía 2 como en la vía 3.

La alianza es el factor común más investigado. Por lo general se mide en una etapa temprana del tratamiento (en la sesión 3 o 4) y se correlacionó con el resultado final. El metanálisis más reciente de la alianza comprendió casi 200 estudios que incluyeron a más de 14.000 pacientes y reveló que la correlación agregada entre la alianza y resultado era de casi 0,27, que es equivalente a una *d* de Cohen de 0,57 (39), lo que supera el umbral para un efecto de magnitud media.

Ha habido una serie de críticas en torno a la conclusión de que la alianza es un factor importante en psicoterapia (40), la mayor parte del cual se ha enfocado en la naturaleza correlativa de la investigación de la alianza. Sin embargo, se ha considerado cada una de las críticas y se ha observado que no atenúa la importancia de la alianza (véase 8).

En primer lugar, podría ser que el alivio de los síntomas iniciales produzca una alianza firme en la tercera o la cuarta sesión, es decir, los pacientes que responden en una etapa temprana refieren mejores alianzas o tienen mejores resultados. Para abordar esta amenaza, el avance del tratamiento en las primeras fases debe controlarse estadísticamente o se necesita una investigación longitudinal para analizar la relación de la alianza y los síntomas en el curso del tratamiento. Los estudios que han analizado esta cuestión han revelado que la evidencia respalda la interpretación, pero los estudios mejor concebidos y más refinados están convergiendo en la conclusión de que la alianza pronostica el cambio futuro en los síntomas después del control con respecto al cambio que ya está ocurriendo.

En segundo lugar, podría ser que la relación entre la alianza y el resultado se deba a las contribuciones de los pacientes a la alianza. Según esta vertiente de pensamiento, algunos pacientes pueden llegar a la terapia bien preparados para formar una sólida alianza y son estos pacientes los que también tienen un mejor pronóstico, de manera que la relación alianza-resultado se debe a las características de los pacientes, más que a algo que los terapeutas proporcionan a los pacientes. Desentrañar las contribuciones del paciente y el terapeuta implica el empleo de la modelación multinivel. En tiempos recientes, Baldwin et al (41) llevó a cabo tal análisis y descubrió que era la contribución del terapeuta lo importante: más terapeutas eficaces pudieron formar una alianza sólida con una gama de pacientes. La contribución de los pacientes no pronosticó el desenlace: los pacientes que pueden formar mejores alianzas, tal vez porque tienen antecedentes de apego seguro, no tienen mejores pronósticos. De hecho, los pacientes con antecedentes de apego deficiente y relaciones interpersonales caóticas bien pueden beneficiarse de un terapeuta que pueda formar alianzas con pacientes difíciles. Estos resultados han sido corroborados mediante metanálisis (42).

En tercer lugar, puede haber un efecto de halo si el paciente valúa tanto la alianza como el resultado. Sin embargo, los metanálisis han demostrado que la relación alianza-resultado es sólida, aun cuando la alianza y el resultado sean evaluados por diferentes personas. También parece que la alianza es igualmente sólida para las terapias cognitivas-conductuales como lo es para los tratamientos experienciales o dinámicos, independientemente de que se utilice o no un manual para guiar el tratamiento, y de que los resultados sean los síntomas elegidos como objetivo o medidas más generales.

Existen otras amenazas para la validez de la alianza como un factor terapéutico potente, pero la evidencia para cada uno de ellos es inexistente o débil (8). La evidencia de la investigación, en general, respalda la importancia de la alianza como un aspecto importante de la psicoterapia, según lo prevé el modelo contextual.

Como se señaló antes, es difícil hacer distinciones entre determinados factores comunes. Se ha hecho una diferenciación entre el vínculo, según se define como un componente de la alianza, que está relacionado con el trabajo intencional, y la relación real, que está enfocada en la relación genuina, libre de transferencia (8,16). Hay cierta evidencia de que la relación real está relacionada con el desenlace, después del ajuste con respecto a la alianza (16) y, aunque la evidencia no es sólida, respalda la primera vía del modelo contextual.

Un segundo constructo relacionado con la alianza se desig-

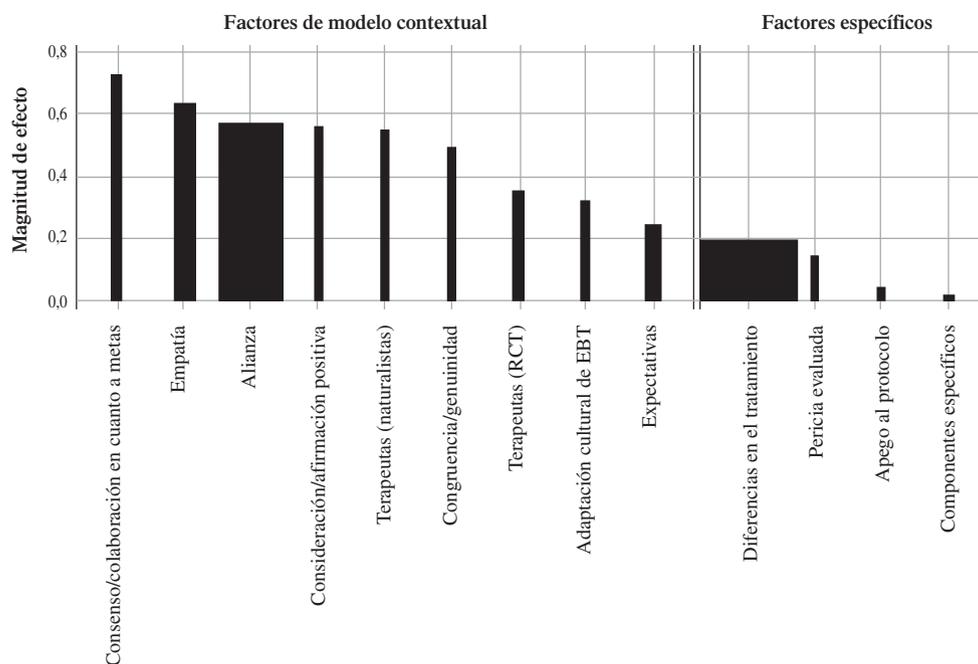


Figura 1. Magnitudes de efecto para factores comunes del modelo contextual y factores específicos. La amplitud de las barras es proporcional al número de estudios en los cuales están basados. RCT: estudios aleatorizados controlados; EBT: tratamientos basados en evidencia.

na como consenso o colaboración para la meta. Aunque está relacionado con el acuerdo en torno a las metas y las tareas para la terapia, el consenso y la colaboración para las metas se mide con diferentes instrumentos. Según se muestra en la figura 1, el efecto para el consenso de la meta y la colaboración es sólido ($d = 0,72$), basado en un metanálisis de 15 estudios (43).

Empatía y constructos relacionados

La empatía, un proceso complejo mediante el cual un individuo puede ser afectado por otro y compartir su estado emocional, evalúa los motivos del estado de otro y se identifica con el otro al adoptar su perspectiva, se considera que es necesaria para la cooperación, compartir las metas y la regulación de la interacción social. Tales capacidades son decisivas para la crianza del lactante y del niño, ya que los niños que no se pueden cuidar a sí mismos, señalan a quien los cuida que es necesario un cuidado, un proceso que luego se implementa para la gestión de las relaciones sociales entre las comunidades de individuos adultos. La empatía expresada por el terapeuta es un factor común primario, crítico para la vía 1 del modelo contextual, pero que también aumenta el efecto de las expectativas.

La potencia de la empatía para la curación fue revelada bellamente en un estudio de acupuntura placebo en pacientes con síntomas de intestino irritable (44). Pacientes con este síndrome fueron asignados de manera aleatoria a una condición de interacción limitada, una condición de relación aumentada o tratamiento habitual (lista de espera para la acupuntura). En la condición de interacción limitada, el acupunturista se reunió brevemente con el paciente, pero no se le permitió hablar con él y administró la acupuntura simulada (un dispositivo que da la sensación de que penetran las agujas en la piel, pero no es

así). En la condición de relación aumentada, el acupunturista conversó con el paciente en torno a los síntomas, la relevancia del estilo de vida y las relaciones con el síndrome de intestino irritable, así como la comprensión de la causa y el significado del trastorno por el paciente. Todo esto se realizó de una manera cálida y amigable, recurriendo a la escucha activa, silencios adecuados para la reflexión y una comunicación de confianza y expectación positiva. Para las cuatro variables dependientes (mejora global, alivio adecuado, gravedad de los síntomas y calidad de vida), las dos condiciones de acupuntura simulada fueron superiores al tratamiento habitual. Sin embargo, la condición de relación aumentada fue superior a la condición de interacción limitada, sobre todo por lo que respecta a la calidad de vida.

El estudio antes señalado es digno de notar en virtud de que fue una demostración experimental de la importancia de una interacción cálida, solidaria y empática dentro de un contexto de curación. Lamentablemente, no es posible la manipulación experimental de la empatía en los estudios de psicoterapia, por motivos de diseño y éticos. No obstante, se han publicado múltiples estudios ($n = 59$) que han correlacionado las evaluaciones de la empatía del terapeuta con el resultado, los cuales se han resumido en metanálisis (45), dando por resultado un efecto relativamente considerable ($d = 0,63$; véase Figura 1). Asimismo, se han efectuado metanálisis de constructos relacionados con la empatía y se ha visto que se relacionan con el resultado, incluida la consideración y afirmación positivas ($d = 0,56$, $n = 18$; véase Figura 1) (46) y la congruencia y autenticidad ($d = 0,49$, $n = 18$; véase Figura 1) (47).

Se debe reconocer que varias de las amenazas a la validez para la alianza también están presentes por lo que respecta a la empatía. Por ejemplo, claramente es más fácil que el terapeuta sea cálido y solidario hacia un paciente motivado, abierto y

cooperador que hacia uno que es interpersonalmente agresivo, y los primeros tipos de paciente muy probablemente tendrán mejores resultados que los últimos, por lo que la correlación de la empatía con el resultado es un artefacto de las características del paciente, más que de la acción del terapeuta. Lamentablemente, estudios como los realizados para descartar estas amenazas a la validez de la alianza, no se han llevado a cabo para los constructos de la empatía y otros afines.

Expectativas

El análisis del papel de las expectativas en la psicoterapia es difícil. En medicina, las expectativas pueden inducirse en forma verbal y luego se pueden administrar o no compuestos psicoquímicos o aplicar procedimientos, lo que hace que los dos componentes (creación de expectativas y el tratamiento) sean independientes. En psicoterapia, crear las expectativas a través de la explicación del trastorno del paciente, presentando la justificación para el tratamiento y la participación en las acciones terapéuticas, es parte del tratamiento. Es difícil concebir estudios experimentales de expectativas en psicoterapia (no imposible, pero hasta el momento no se ha logrado de alguna manera importante).

La forma típica de evaluar el efecto de las expectativas en psicoterapia es correlacionar las evaluaciones de los pacientes en torno a sus expectativas por los resultados, pero hemos observado que tales estudios de correlación ponen en riesgo la validez. Asimismo, en muchos estudios las expectativas se miden antes que se le proporcione al paciente la justificación para el tratamiento, cuando es la explicación que se da al paciente la que se supone que creará las expectativas. Evaluar las expectativas después que se ha dado la explicación (es decir, durante el curso del tratamiento) también es problemático, ya que los pacientes que han logrado avances importantes en el tratamiento naturalmente responderán que piensan que la terapia será útil.

Pese a las dificultades en la investigación de las expectativas en psicoterapia, este es un tema de gran interés (48-50). En tiempos recientes, un metanálisis de las expectativas demostró que existe una relación relativamente pequeña pero estadísticamente significativa entre las expectativas evaluadas y el resultado ($d = 0,24$; $n = 46$; véase Figura 1) (49). La mejor evidencia para las expectativas en el contexto de la curación se derivan de estudios del efecto placebo, en los que se ha tenido un gran cuidado de manipular experimentalmente variables de interés y efectuar el ajuste con respecto a las amenazas para la validez, mediante el empleo de variables fisiológicas y neurológicas, así como informes subjetivos. Un resumen de esta literatura no es parte del propósito de este artículo, pero se dispone de muchos análisis excelentes (8,27,28).

Adaptación cultural de los tratamientos basados en evidencia

El modelo contextual resalta la importancia de que la explicación dada a la angustia del paciente y las acciones terapéuticas deben ser aceptables para el paciente. La aceptación es en parte una función de la congruencia del tratamiento con las creencias

del paciente, sobre todo las creencias acerca de la índole de las enfermedades mentales y cómo hacer frente a los efectos de la enfermedad. Esto parece indicar que los tratamientos basados en la evidencia que están culturalmente adaptados serán más eficaces para los miembros del grupo cultural para el cual se designa el tratamiento adaptado. Hay muchas formas de adaptar los tratamientos, entre ellas, los que implican el lenguaje, la congruencia cultural del terapeuta y el paciente, los rituales culturales y las explicaciones adaptadas al "mito" del grupo.

Un metanálisis reciente demostró que la adaptación de los tratamientos basados en evidencia mediante el empleo de una explicación congruente con las creencias del grupo cultural (es decir, utilizando el "mito" cultural como la explicación), fue más eficaz que los tratamientos basados en evidencia y adaptada, aunque el efecto fue moderado ($d = 0,32$, $n = 21$; véase Figura 1) (51).

Efectos del terapeuta

Se dice que existen efectos del terapeuta si algunos terapeutas constantemente logran mejores resultados con sus pacientes que otros, independientemente de las características del paciente o del tratamiento que se administre. Los efectos del terapeuta se han estudiado en ensayos clínicos y en contextos naturalistas. En los dos diseños, la medida de los efectos del terapeuta es un coeficiente de correlación intraclase. Desde el punto de vista técnico, este coeficiente representa un índice del grado en el cual dos pacientes del mismo terapeuta tienen resultados similares en relación con dos pacientes de dos diferentes terapeutas. Para comparar los efectos del terapeuta con otros factores comunes, el coeficiente de correlación intraclase se convierte en d de Cohen.

El modelo contextual pronostica que habrá diferencias entre los terapeutas dentro de un tratamiento, es decir, aun cuando los terapeutas estén administrando los mismos componentes específicos, algunos terapeutas lo harán con más habilidad y por tanto lograrán mejores resultados que otros que aplican el mismo tratamiento. La evidencia de esta conjetura se observa en estudios clínicos. Un metanálisis de los efectos del terapeuta en estudios clínicos reveló efectos del terapeuta moderados ($d = 0,35$, $n = 29$; véase Figura 1) (52). Hay que tener presente que por lo general se incluyen a los terapeutas en los estudios clínicos debido a su competencia y luego reciben capacitación adicional, supervisada y vigilada. Asimismo, los pacientes en estos estudios son homogéneos, ya que tienen un diagnóstico designado y son seleccionados con base en diversos criterios de inclusión o exclusión. En tales diseños, los pacientes son asignados de manera aleatoria a los terapeutas. En consecuencia, las diferencias constantes entre los terapeutas en tales estudios, aunque moderadas, son instructivas.

No es de sorprender que los efectos del terapeuta en contextos naturalistas sean mayores que en ensayos clínicos. En los contextos iniciales, los terapeutas son más heterogéneos, los pacientes pueden no asignarse en forma aleatoria a los terapeutas, los pacientes son heterogéneos, etcétera. Un metanálisis de efectos del terapeuta en estos contextos, reveló un efecto relativamente considerable ($d = 0,55$, $n = 17$; véase Figura 1) (52).

El hallazgo de los efectos robustos del terapeuta plantea la

cuestión en torno a cuáles son las características o acciones de los terapeutas más eficaces. Se ha iniciado una investigación reciente para abordar esta cuestión. Los estudios han demostrado que los terapeutas eficaces (por contraposición a los terapeutas menos eficaces) pueden formar alianzas más sólidas en una gama de pacientes, tienen un mayor nivel de habilidades interpersonales facilitadoras, expresan más dudas en su capacidad profesional e invierten más tiempo fuera de la terapia real, practicando diversas habilidades de tratamiento (8).

EFFECTOS ESPECÍFICOS

La evidencia de los factores comunes también se recopila analizando la evidencia de aspectos específicos de la psicoterapia. El modelo contextual hace varias predicciones en torno a efectos específicos, que se describirán a medida que se considera cada efecto específico.

Diferencias de tratamiento

Cuando se describió antes la vía 3 del modelo contextual, se hizo hincapié en que el modelo sostiene que todas las terapias con estructura, dada por los terapeutas comprensivos y solidarios, y que facilitan la participación del paciente en conductas que son saludables, tendrá efectos aproximadamente iguales. Es decir, los componentes específicos descritos en la vía 3 no son decisivos pues corrigen alguna deficiencia psicológica.

La cuestión de si algunos tratamientos son superiores a otros se ha debatido por mucho tiempo, y sus orígenes datan de las etapas muy iniciales de la práctica de la psicoterapia (considérese los desacuerdos entre Freud, Adler y Jung, por ejemplo). En la actualidad, se sostiene que algunos tratamientos en general o para trastornos específicos, son más eficaces que otros. Otros, no obstante, sostienen que no existen diferencias entre las psicoterapias, por lo que respecta a sus resultados.

La literatura en la que se aborda este aspecto es inmensa y no es posible resumir los resultados de la eficacia relativa. No obstante, los diversos metanálisis para la psicoterapia en general o para los trastornos específicos, si van a identificar diferencias entre los diversos tipos de tratamiento, por lo general identifican cuando mucho diferencias de aproximadamente $d = 0,20$, el valor que se muestra en la Figura 1.

Efectos específicos de estudios de desmantelamiento

Para muchos, el diseño de desmantelamiento es la forma más válida para identificar los efectos de componentes específicos. En este diseño, se retira un componente específico de un tratamiento para determinar cuánto más eficaz es el tratamiento en total, comparado con el tratamiento sin el componente que supuestamente corrige la deficiencia psicológica.

En dos metanálisis se han analizado los diseños de desmantelamiento y en los dos se han observado diferencias mínimas entre el tratamiento total y el tratamiento sin uno o más componentes decisivos ($d = 0,01$, $n = 30$, véase Figura 1). (53,54). El más reciente de estos metanálisis reveló que añadir un compo-

nente a un tratamiento existente aumentaba el efecto de variables dirigidas en una cantidad pequeña ($d = 0,28$) (53).

Cumplimiento y competencia

En estudios clínicos es necesario que se evalúe el cumplimiento del protocolo y la capacidad para aplicar el tratamiento. Esto es congruente: si la meta es hacer inferencias en torno a un tratamiento específico, entonces es necesario garantizar que el tratamiento se administre con los componentes necesarios y no con componentes extraños (es decir, con apego al protocolo) y que los componentes del tratamiento se administren con habilidad (es decir, de manera competente).

Parecería teóricamente lógico que apearse al protocolo y la competencia se relacionaría con el resultado. Es decir, en los casos en los que el terapeuta siguió el protocolo y lo hizo con pericia, debiera haber mejores resultados. Sin embargo, no sucede así. En un metanálisis del apego y la competencia (55), los efectos fueron pequeños ($d = 0,04$, $n = 28$ para el apego, $d = 0,14$, $n = 18$ para la competencia; véase Figura 1).

Los resultados del apego y la competencia exigen más explicación. Si los componentes específicos de un tratamiento son decisivos, entonces el apego debiera hacer alguna diferencia: de hecho, aplicar estos componentes debiera relacionarse con el resultado. Existe evidencia de que el cumplimiento rígido de un protocolo puede atenuar la alianza y aumentar la resistencia al tratamiento (es decir, el no aceptar el tratamiento, un postulado del modelo contextual) (8), y que la flexibilidad en el apego está relacionada con mejores resultados (56), resultados congruentes con la predicción del modelo contextual.

Los hallazgos para la competencia son un poco más difíciles de comprender. La competencia en estos estudios suele ser evaluada por expertos en el tratamiento que se administra, con base en la observación de sesiones de terapia. ¿Por qué los expertos no pueden distinguir entre la terapia "buena" y la terapia "mala"? Si esto fuese indicativo de las capacidades de los expertos para juzgar la competencia, entonces la noción de la supervisión de la psicoterapia estaría invertida, ya que lo que se observa y evalúa no tendría ninguna relación con los resultados: ¿cómo podría el supervisor entonces argumentar para proporcionar la participación en la supervisión? Sin embargo, la clave para la resolución de este misterio se encuentra en la definición de la competencia. La mayor parte de los estudios sobre la psicoterapia valúan la competencia para un *tratamiento específico*. Es decir, lo que se evalúa es la habilidad en proporcionar los elementos del protocolo del tratamiento, más que factores comunes como empatía, alianza, afirmación, etcétera — aspectos del tratamiento que predicen el resultado y que parecen diferenciar terapeutas más eficaces de terapeutas menos eficaces —.

CONCLUSIONES

Aunque se han descrito los factores comunes durante casi un siglo, el enfoque de la psicoterapia suele ser en el desarrollo y la difusión de modelos de tratamiento. Si no se descarta, entonces se considera que los factores comunes son tal vez necesarios pero claramente no suficientes. Sin embargo, la evi-

dencia es muy indicativa de que los factores comunes deben considerarse terapéuticos y se debe prestar atención a ellos, en términos de teoría, investigación y práctica.

Una de las críticas de los factores comunes es que son una conglomerado atóxico de aspectos comunes. En este artículo, se presentó el modelo contextual para transmitir una base teórica para estos factores.

Bibliografía

1. Rosenzweig S. Some implicit common factors in diverse methods of psychotherapy: "At last the Dodo said, 'Everybody has won and all must have prizes'". *Am J Orthopsychiatry* 1936;6:412-5.
2. Frank JD. *Persuasion and healing: a comparative study of psychotherapy*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1961.
3. Frank JD. *Persuasion and healing: a comparative study of psychotherapy*. 2nd ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1973.
4. Frank JD, Frank JB. *Persuasion and healing: a comparative study of psychotherapy*, 3rd ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1991.
5. Barlow DH. Psychological treatments. *Am Psychol* 2004;59:869-78.
6. Laska KM, Gurman AS, Wampold BE. Expanding the lens of evidence-based practice in psychotherapy: a common factors perspective. *Psychotherapy* 2014;51:467-81.
7. Wampold BE. *The great psychotherapy debate: model, methods, and findings*. Mahwah: Lawrence Erlbaum Associates, 2001.
8. Wampold BE, Imel ZE. *The great psychotherapy debate: the research evidence for what works in psychotherapy*, 2nd ed. New York: Routledge, 2015.
9. Baker TB, McFall RM, Shoham V. Current status and future prospects of clinical psychology: toward a scientifically principled approach to mental and behavioral health care. *Psychol Sci Publ Int* 2008;9:67-103.
10. Wampold BE, Budge SL. The 2011 Leona Tyler Award address: the relationship –and its relationship to the common and specific factors of psychotherapy. *Couns Psychol* 2012;40:601-23.
11. Orlinsky DE, Howard KI. Process and outcome in psychotherapy. In: Garfield SL, Bergin AE (eds). *Handbook of psychotherapy and behavior change*. New York: Wiley, 1986:311-81.
12. Bordin ES. The generalizability of the psychoanalytic concept of the working alliance. *Psychotherapy: Theory, Research and Practice* 1979;16:252-60.
13. Willis J, Todorov A. First impressions: making up your mind after a 100-ms exposure to a face. *Psychol Sci* 2006;17:592-8.
14. Henggeler SW, Cacioppo JT. Social influence research in counseling: a review and critique. *J Couns Psychol* 1989;36:365-87.
15. Connell J, Grant S, Mullin T. Client initiated termination of therapy at NHS primary care counselling services. *Couns Psychother Res* 2006;6:60-7.
16. Gelso C. A tripartite model of the therapeutic relationship: theory, research, and practice. *Psychother Res* 2014;24:117-31.
17. Bowlby J. *Attachment and loss*. New York: Basic Books, 1980.
18. Baumeister RF. *The cultural animal: human nature, meaning, and social life*. New York: Oxford University Press, 2005.
19. Cohen S, Syme SL. *Social support and health*. San Diego: Academic Press, 1985.
20. Cacioppo S, Cacioppo JT. Decoding the invisible forces of social connections. *Front Integr Neurosci* 2012;6:51.
21. Lieberman MD. *Social: why our brains are wired to connect*. New York: Crown Publishing Group, 2013.
22. Holt-Lunstad J, Smith TB, Baker M et al. Loneliness and social isolation as risk factors for mortality: a meta-analytic review. *Perspect Psychol Sci* 2015;10:227-37.
23. Holt-Lunstad J, Smith TB, Layton JB. Social relationships and mortality risk: a meta-analytic review. *PLoS Med* 2010;7: e1000316.
24. Luo Y, Hawkey LC, Waite LJ et al. Loneliness, health, and mortality in old age: a national longitudinal study. *Soc Sci Med* 2012; 74:907-14.
25. Kirsch I. *How expectancies shape experience*. Washington: American Psychological Association, 1999.
26. Plassmann H, O'Doherty J, Shiv B et al. Marketing actions can modulate neural representations of experienced pleasantness. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:1050-4.
27. Price DP, Finniss DG, Benedetti F. A comprehensive review of the placebo effect: recent advances and current thought. *Annu Rev Psychol* 2008;59:565-90.
28. Benedetti F. *Placebo effects: understanding the mechanisms in health and disease*, 2nd ed. New York: Oxford University Press, 2014.
29. Boyer P, Barrett HC. Domain specificity and intuitive ontologies. In: Buss DM (ed). *The handbook of evolutionary psychology*. Hoboken: Wiley, 2005:96-118.
30. Molden DC, Dweck CS. Finding 'meaning' in psychology: a lay theories approach to self-regulation, social perception, and social development. *Am Psychol* 2006;61:192-203.
31. Thomas RM. *Folk psychologies across cultures*. Thousand Oaks: Sage, 2001.
32. Liberman BL. The role of mastery in psychotherapy: maintenance of improvement and prescriptive change. In: Frank JD, Hoehn-Saric R, Imber SD et al (eds). *Effective ingredients of successful psychotherapy*. New York: Brunner/Mazel, 1978:35-72.
33. Bandura A. Self-efficacy: toward a unifying theory of behavioral change. In: Baumeister RF (ed). *The self in social psychology*. New York: Psychology Press, 1999:285-98.
34. Crits-Christoph P, Connolly Gibbons MB, Crits-Christoph K et al. Can therapists be trained to improve their alliances? A preliminary study of alliance-fostering psychotherapy. *Psychother Res* 2006;16:268-81.
35. Horvath AO. The alliance in context: accomplishments, challenges, and future directions. *Psychotherapy: Theory, Research, Practice, Training* 2006;43:258-63.
36. Hatcher RL, Barends AW. How a return to theory could help alliance research. *Psychotherapy: Theory, Research, Practice, Training* 2006;43:292-9.
37. Walsh R. Lifestyle and mental health. *Am Psychol* 2011;66:579-92.
38. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*, 2nd ed. Hillsdale: Erlbaum, 1988.
39. Horvath AO, Del Re AC, Flückiger C et al. Alliance in individual psychotherapy. *Psychotherapy* 2011;48:9-16.
40. DeRubeis RJ, Brotman MA, Gibbons CJ. A conceptual and methodological analysis of the nonspecifics argument. *Clin Psychol Sci Pract* 2005;12:174-83.
41. Baldwin SA, Wampold BE, Imel ZE. Untangling the alliance-outcome correlation: exploring the relative importance of therapist and patient variability in the alliance. *J Consult Clin Psychol* 2007;75:842-52.
42. Del Re AC, Flückiger C, Horvath AO et al. Therapist effects in the therapeutic alliance-outcome relationship: a restricted-maximum likelihood meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2012;32:642-9.
43. Tryon GS, Winograd G. Goal consensus and collaboration. In: Norcross JC (ed). *Psychotherapy relationships that work: evidence-based responsiveness*, 2nd ed. New York: Oxford University Press, 2011:153-67.
44. Kaptchuk TJ, Kelley JM, Conboy LA et al. Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. *BMJ* 2008;336:999-1003.
45. Elliott R, Bohart AC, Watson JC et al. Empathy. *Psychotherapy* 2011;48:43-9.

46. Farber BA, Doolin EM. Positive regard. *Psychotherapy* 2011;48:58-64.
47. Kolden GG, Klein MH, Wang CC et al. Congruence/genuineness. *Psychotherapy* 2011;48:65-71.
48. Greenberg RP, Constantino MJ, Bruce N. Are patient expectations still relevant for psychotherapy process and outcome? *Clin Psychol Rev* 2006;26:657-78.
49. Constantino MJ, Arnkoff DB, Glass CR et al. Expectations. *J Clin Psychol* 2011;67:184-92.
50. Arnkoff DB, Glass CR, Shapiro SJ. Expectations and preferences. In: Norcross JC (ed). *Psychotherapy relationships that work: the-rapist contributions and responsiveness to patients*. Oxford: Oxford University Press, 2002:335-56.
51. Benish SG, Quintana S, Wampold BE. Culturally adapted psychotherapy and the legitimacy of myth: a direct-comparison meta-analysis. *J Couns Psychol* 2011;58:279-89.
52. Baldwin SA, Imel ZE. Therapist effects: finding and methods. In: Lambert MJ (ed). *Bergin and Garfield's handbook of psychotherapy and behavior change*. New York: Wiley, 2013:258-97.
53. Bell EC, Marcus DK, Goodlad JK. Are the parts as good as the whole? A meta-analysis of component treatment studies. *J Consult Clin Psychol* 2013;81:722-36.
54. Ahn H, Wampold BE. Where oh where are the specific ingredients? A meta-analysis of component studies in counseling and psychotherapy. *J Couns Psychol* 2001;48:251-7.
55. Webb CA, DeRubeis RJ, Barber JP. Therapist adherence/competence and treatment outcome: a meta-analytic review. *J Consult Clin Psychol* 2010;78:200-11.
56. Owen J, Hilsenroth MJ. Treatment adherence: the importance of therapist flexibility in relation to therapy outcomes. *J Couns Psychol* 2014;61:280-8.

DOI 10.1002/wps.20238

Instrucciones por anticipado en la atención a la salud mental: evidencia, retos y promesas

HEATHER ZELLE¹, KATHLEEN KEMP², RICHARD J. BONNIE¹

¹University of Virginia School of Law, Charlottesville, VA 22903, USA; ²Department of Child and Adolescent Psychiatry, Rhode Island Hospital, and Warren Alpert Medical School, Brown University, Providence, RI 02903, USA

Las instrucciones por anticipado psiquiátricas (PAD) son documentos por escrito o declaraciones verbales que permiten a los adultos con la capacidad de toma de decisiones declarar sus preferencias de tratamiento o designar a personas que los representen en la toma de decisiones y que actúen de su parte en caso de que un futuro queden con incapacidad para tomar por sí mismos opciones informadas.

En Estados Unidos, la Ley de Autodeterminación del Paciente (1) creó el impulso para la atención orientada al restablecimiento, lo cual ha conducido a la implementación de la legislación para la planificación anticipada relacionada con la salud mental en casi dos tercios de los estados (2,3). A nivel internacional, cada vez se presenta más atención a tales instrumentos en Reino Unido, Irlanda, Alemania, Bélgica, Canadá, Nueva Zelanda, Australia e India.

EVIDENCIA

Un modelo teórico reciente (4) distinguió en la literatura existente tres facetas complementarias del proceso de intervención de PAD: a) intensificación de la autonomía del consumidor; b) mejora de la alianza terapéutica del consumidor y proveedor de tratamiento; c) integración de la atención a través de asociaciones del sistema.

Intensificación de la autonomía del consumidor

Las PAD mejoran los resultados psiquiátricos y orientados al restablecimiento al empoderar a los consumidores con enfermedades mentales graves a asumir un papel activo en sus propios cuidados (5), seleccionando entre tratamientos basados en evidencia, de gran calidad, en el contexto menos restrictivo que sea posible. Se considera que las PAD personifican una filosofía orientada al restablecimiento al fomentar en los consumidores la selección previa de sus tratamientos para tiempos de crisis futuras. La investigación ha demostrado que los consumidores que han ejecutado las PAD transmiten sentimientos de autodeterminación, autonomía y empoderamiento (6-9).

Mejora de la alianza terapéutica entre el consumidor y el proveedor de tratamiento

Las PAD también facilitan la comunicación entre los proveedores y los consumidores en torno a futuras opciones de tratamiento y estas discusiones mejoran las relaciones terapéuticas

(7) y también proporcionan información clínicamente relevante para el tratamiento (10,11). De hecho, la investigación señala que 95% de las PAD son evaluadas como clínicamente útiles y a la vez congruentes con las normas de tratamiento clínico (7,10).

En el contexto de completar las PAD, la facilitación designa un proceso de colaboración entre un consumidor y un proveedor que informa al consumidor sobre las PAD, involucra al consumidor en un análisis de las experiencias de tratamientos previos y ayuda al consumidor a pasar por el proceso de documentar las preferencias e instrucciones para un tratamiento futuro.

Las PAD facilitadas por el profesional clínico o el proveedor de tratamiento también pueden mejorar la captación de las PAD por el consumidor. Hasta tres cuartas partes de los consumidores señalan que redactarían las PAD si se les proporcionara la elección y el apoyo (6, 7, 12). Hasta ahora, el proceso de facilitación ha reducido considerablemente los obstáculos para elaborar las PAD, con incrementos en su implementación de casi 30 tantos en comparación con los modelos de PAD no facilitadas (7, 13).

Las PAD también pueden reducir las experiencias de tratamiento coercitivo negativas. En comparación con los consumidores sin PAD, los consumidores con PAD facilitadas tuvieron aproximadamente la mitad de probabilidades de necesitar una intervención coercitiva durante una crisis de salud mental en un periodo de seguimiento de 24 meses (12). Esto es muy importante ya que el temor a las intervenciones de tratamiento coercitivo por los consumidores reduce su disponibilidad a interactuar con el sistema de salud mental e involucrarse en el tratamiento (14).

Integración de la atención a través de asociaciones en el sistema

Pese a estos signos positivos, la evidencia persistente sobre la repercusión de las PAD en los desenlaces primarios como los ingresos psiquiátricos, el cumplimiento del tratamiento, el daño a sí mismo o a otros, la utilización de tratamiento es contradictoria o incluso nula. Henderson et al (15) demostraron una disminución del número de ingresos psiquiátricos involuntarios para quienes completaron las PAD cuando fueron facilitadas por el profesional clínico que atendía al individuo; sin embargo, una investigación similar de resultados no demostró ningún efecto sobre los ingresos psiquiátricos con las PAD facilitadas por persona no clínica (16).

Así mismo, existe una falta de investigación y evidencia sobre la utilización de las PAD para coordinar la atención a través de proveedores e instituciones. No obstante, hay una evidencia mixta en torno a los pensamientos y procedimientos de los proveedores dentro de instituciones individuales (por ejemplo, 17).

RETOS EN LA IMPLEMENTACIÓN

La experiencia ha demostrado que muchos obstáculos interfieren en la implementación y el empleo de las PAD. Los oponentes lo mismos que los proponentes reconocen las bajas tasas de utilización de PAD, que disminuyen por debajo de las tasas de utilización de las instrucciones por anticipado enfocadas solo en la atención al final de la vida (18). No obstante, las tasas de utilización baja no son atribuibles a una falta de interés, ya que el mismo estudio que demostró tasas de utilización de un 4% a un 13% en cinco ciudades también demostró que un 66% a un 77% de los consumidores comunicaron interés en las PAD cuando se les comentó acerca de ellas (18).

Un avance reciente importante al tomar en cuenta los obstáculos es el empleo de las taxonomías. Se pueden identificar barreras mediante la etapa de la intervención en la cual ocurren: diseño de intervención, implementación de las PAD o acceso a las PAD y respeto a las mismas (4,19). Los obstáculos también se pueden identificar según el nivel en el cual ocurren: a un nivel de sistema, a un nivel de agencia y a un nivel individual (19,20). Desde luego puede aducirse que las barreras comienzan incluso antes que se creen los servicios de PAD, ya que muchos interesados siguen teniendo percepciones erróneas o percepciones conflictivas en torno a las PAD y su utilización (por ejemplo, 21-23). Una vez que se lleva a cabo la implementación, los obstáculos a nivel de sistema comprenden impedimentos legales (por ejemplo, procedimiento jurídico no autorizado, concepción errónea de los deberes y ramificaciones legales) y obstáculos para la comunicación (por ejemplo, la falta de colaboración de un sistema cruzado) (19,20).

Las barreras a nivel de mediación consisten en las dificultades para integrar una nueva práctica en una cultura de mediación existente, la necesidad de capacitación, la falta de recursos (por ejemplo, personal con demasiado trabajo, falta de pago por los servicios de facilitación) y los impedimentos para los servicios de coordinación (por ejemplo, crear un sistema de remisión, involucrar a médicos según sea necesario por porciones de las PAD, integración de registros electrónicos de salud).

Las barreras a nivel individual pueden comprender involucrar a los clientes (tanto al principio como con el tiempo, ya que la planificación de la atención por anticipado es un proceso), comprender el material difícil, comunicar con el personal que lo atiende y con los seres queridos y poner en práctica los pasos para garantizar que las PAD sean fácilmente accesibles (19,20).

Por último, bien vale la pena de notar que, aunque cabe esperar que los países con bajos y medianos ingresos afronten barreras adicionales, la investigación reciente señala que el completar las PAD es factible en esos países (24).

PROMESA

La atracción continua de las PAD ante los múltiples retos posiblemente está basada en varios factores, uno de los cuales es la atención creciente a la autonomía del paciente a través de los sistemas de atención a la salud en varios países (25) y las ideologías de tratamiento que avanzan tales principios morales, es decir, modelos orientados al restablecimiento (26-30).

Como se señaló antes, Estados Unidos incrementó su atención a la autonomía del paciente a partir de principios de 1990, con avances adicionales como el informe de la nueva comisión

de libertad sobre la salud mental que indujo a la atención administrativa nacional para el restablecimiento (31). En la década y media pasada se ha observado avances en políticas y procedimientos similares en las Naciones Unidas (32); países europeos como Irlanda, Reino Unido y Bélgica (33,34); países australasiáticos como Australia y Nueva Zelanda (35,36) y la India (24,37).

En Estados Unidos, la Commonwealth de Virginia ha implementado una revisión muy vanguardista en sus leyes de decisión para la atención a la salud: la atención a la salud mental se integró en el lenguaje de la Ley General de Decisiones de Atención a la Salud, y por tanto el tratamiento está a la par de otros dominios importantes de la atención a la salud sobre los cuales un individuo puede documentar decisiones (38). Virginia también adoptó una suposición de que todos los adultos tienen la capacidad para preparar instrucciones por anticipado con carácter legal y que una determinación de la incapacidad no puede basarse solo en el diagnóstico (38). Otra innovación que expande la capacidad de los individuos para tomar decisiones de tratamiento es la inclusión completa de Virginia en su ley de una "cláusula de Ulises" (la persona autoriza al médico por anticipado ignorarlo durante sus crisis futuras cuando diga "no" al tratamiento) (38).

En el escenario internacional, la Convención de las Naciones Unidas sobre los Derechos de Personas con Discapacidades respaldó un enfoque similar al derecho de los individuos a la autonomía y al control en torno al tratamiento (32).

El hecho de que las PAD instaran a varios principios y conceptos convenientes de atención también se prestó a su atractivo. Las múltiples facetas de las PAD pueden atraer de manera diferente a diversos grupos de usuarios: los consumidores de la atención a la salud se benefician del avance de la autonomía; los consumidores y los profesionales clínicos se benefician de una mejor alianza de trabajo; y consumidores, proveedores y sistemas de atención se benefician de la coordinación en la atención.

Algunos individuos y culturas justiprecian mucho la independencia, de manera que hay una conclusión natural a la autodeterminación que las PAD pueden crear. En comparación, algunos otros individuos y culturas justiprecian la dinámica de familia o de grupo en mayor grado, en cuyo caso las PAD también son convenientes por cuanto permiten la toma de decisiones entre los seres queridos o que un individuo aligere la carga de los seres queridos al planificar por anticipado (por ejemplo, 39). Por consiguiente, las PAD tienen la capacidad de atraer a múltiples audiencias en forma simultánea (4,19).

CONCLUSIONES

Al igual que las múltiples dificultades señaladas antes lo indican, ha sido difícil la implementación de las PAD pese a su atractivo intuitivo. Las PAD son un instrumento individual que encarna múltiples principios y conceptos de atención cuya finalidad es utilizarse de diferentes maneras por varios tipos de interesados entre múltiples proveedores y que son sistemas de atención de salud característicamente desarticulados (19,20).

Las iniciativas para implementar el uso de las PAD en la atención a la salud mental sistemática pueden beneficiarse de la investigación sobre las estrategias para incrementar su uso y una literatura floreciente en torno a la difusión e implementación de las innovaciones en la atención a la salud (40-43), así como de estudios acerca del cambio en el comportamiento relacionado con la salud (44-46).

Bibliografía

1. Patient Self-Determination Act of 1990. 42 U.S. Code §§ 1395cc, 1396a.
2. Srebnik D, Fond JL. Advance directives for mental health treatment. *Psychiatr Serv* 1999;50:919-25.
3. Menninger KA. Advance directives for medical and psychiatric care. Vol. 102, 3rd ed. New York: Thomson Reuters, Lawyers Cooperative Publishing, 2014.
4. Nicaise P, Lorant V, Dubois V. Psychiatric advance directives as a complex and multistage intervention: a realist systematic review. *Health Soc Care Comm* 2013;21:1-14.
5. Swanson JW, Tepper M, Backlar P et al. Psychiatric advance directives: an alternative to coercive treatment? *Psychiatry* 2000; 63:160-72.
6. Srebnik D, Brodoff L. Implementing psychiatric advance directives: service provider issues and answers. *J Behav Health Serv Res* 2003;30:253-68.
7. Swanson JW, Swartz M, Ferron J et al. Psychiatric advance directives among public mental health consumers in five U.S. cities: prevalence, demand, and correlates. *J Am Acad Psychol Law* 2006;34:43-57.
8. Elbogen EB, Swanson JW, Appelbaum P et al. Competence to complete psychiatric advance directives: effects of facilitated decision making. *Law Hum Behav* 2007;31:275-89.
9. Henderson C, Lee R, Herman D et al. From psychiatric advance directives to joint crisis plan. *Psychiatr Serv* 2009;60:1390-1.
10. Srebnik D, Rutherford L, Peto T et al. The content and clinical utility of psychiatric advance directives. *Psychiatr Serv* 2005;56: 592-8.
11. Srebnik D, Russo J. Use of psychiatric advance directives during psychiatric crisis events. *Adm Policy Ment Health* 2008;35:272-82.
12. Swanson JW, Swartz M, Elbogen EB et al. Psychiatric advance directives and reduction of coercive crisis interventions. *J Ment Health* 2008;17:255-67.
13. Van Dorn RA, Swanson JW, Swartz MS et al. Reducing barriers to completing psychiatric advance directives. *Adm Policy Ment Health* 2008;35:440-8.
14. Joshi K. Psychiatric advance directives. *J Psychiatr Pract* 2003;9:303-6.
15. Henderson C, Flood C, Leese M et al. Effect of joint crisis plans on use of compulsory treatment in psychiatry: single blind randomized controlled trial. *BMJ* 2004;329:136.
16. Campbell LA, Kisely SR. Advance treatment directives for people with severe mental illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1: CD005963.
17. Kim MM, Van Dorn RA, Scheyett AM et al. Understanding the personal and clinical utility of psychiatric advance directives: a qualitative perspective. *Psychiatry* 2007;70:19-29.
18. Swanson JW, Swartz M, Elbogen EB et al. Facilitated psychiatric advance directives: a randomized trial of an intervention to foster advance treatment planning among persons with severe mental illness. *Am J Psychiatry* 2006;163:1943-51.
19. Zelle H, Oliver JE, Bonnie RJ et al. Implementing advance directives in mental health services: a manual for providers and advocates. Charlottesville: University of Virginia Institute of Law, Psychiatry, and Public Policy, 2015.
20. Kemp K, Zelle H, Bonnie RJ. Embedding advance directives in routine care for persons with serious mental illness: the challenge of implementation. *Psychiatr Serv* 2015;66:10-4.
21. Elbogen E, Swartz M, Dorn RV et al. Clinical decision making and views about psychiatric advance directives. *Psychiatr Serv* 2006;57:350-5.
22. Van Dorn RA, Swartz MS, Elbogen EB et al. Clinicians' attitudes regarding barriers to the implementation of psychiatric advance directives. *Adm Policy Ment Health* 2006;33:449-60.
23. Wilder CM, Swanson JW, Bonnie RJ et al. A survey of stakeholder knowledge, experience, and opinions of advance directives for mental health in Virginia. *Adm Policy Ment Health* 2013;40:232-9.
24. Ramesh Kumar TC, John S, Gopal S et al. Psychiatric advance statements: an Indian experience. *Int J Soc Psychol* 2012;59:531-4.
25. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics, 7th ed. New York: Oxford University Press, 2013.
26. Davidson L, O'Connell MJ, Tondora J et al. Recovery in serious mental illness: a new wine or just a new bottle? *Prof Psychol Res Pract* 2005;36:480-7.
27. Jacobson N, Greenley D. What is recovery? A conceptual model and explication. *Psychiatr Serv* 2001;52:482-5.
28. Onken SJ, Craig CM, Ridgway P et al. An analysis of the definitions and elements of recovery: a review of the literature. *Psychiatr Rehabil J* 2007;31:9-22.
29. U.S. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. National consensus statement on mental health recovery (SMA05-4129). Rockville: U.S. Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2004.
30. Slade M, Amering M, FarkasMet al. Uses and abuses of recovery: implementing recovery-oriented practices in mental health systems. *World Psychiatry* 2014;13:12-20.
31. New Freedom Commission on Mental Health. Achieving the promise: transforming mental health care in America. Rockville: U.S. Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2003.
32. Morrissey F. The United Nations Convention on the Rights of Persons with Disabilities: a new approach to decision-making in mental health law. *Eur J Health Law* 2012;19:423-40.
33. Morrissey F. Advance directives in mental health care: hearing the voice of the mentally ill. *Med Leg J Ireland* 2010;16:21.
34. Nicaise P, Soto VE, Dubois V et al. Users' and health professionals' values in relation to a psychiatric intervention: the case of psychiatric advance directives. *Adm Policy Ment Health* 2015;42: 384-93.
35. Saraf S. Advance statements in the new Victorian Mental Health Act. *Australas Psychiatry* 2015;23:230-2.
36. Weller P. Psychiatric advance directives and human rights. *Psychiatry Psychol Law* 2010;17:218-29.
37. Sarin A, Murthy P, Chatterjee S. Psychiatric advance directives: potential challenges in India. *Indian J Med Ethics* 2012;9:104-7.
38. Virginia Health Care Decisions Act of 1992. VA Code §§ 54.1-2981 through 54.1-2996.
39. Van Dorn RA, Swanson JW, Swartz MS. Preferences for psychiatric advance directives among Latinos: views on advance care planning for mental health. *Psychiatr Serv* 2009;60:1383-5.
40. Henderson C, Jackson C, Slade M et al. How should we implement psychiatric advance directives? Views of consumers, caregivers, mental health providers and researchers. *Adm Policy Ment Health* 2010;37:447-58.
41. Aarons GA, Horowitz JD, Dlugosz LR et al. The role of organizational processes in dissemination and implementation research. In: Brownson RC, Colditz GA, Proctor EK (eds). *Dissemination and implementation research in health: translating science to practice*. New York: Oxford University Press, 2012:128-53.
42. Berwick DM. Disseminating innovations in health care. *JAMA* 2003;289:1969-75.
43. Durlak JA, DuPre EP. Implementation matters: a review of research on the influence of implementation on program outcomes and the factors affecting implementation. *Am J Commun Psychol* 2008;41:327-50.
44. Bandura A. *Self-efficacy: the exercise of control*. New York: W.H. Freeman, 1997.
45. Deci EL, Ryan RM. The "what" and "why" of goal pursuits: human needs and the self-determination of behavior. *Psychol Inq* 2000;11:227-68.
46. Rothschild ML. Carrots, sticks, and promises: a conceptual framework for the management of public health and social issue behaviors. *J Marketing* 1999;63:24-37.

DOI 10.1002/wps.20268

Planificación conjunta para la crisis en la atención psiquiátrica: el reto de la implementación en estudios aleatorizados y en la atención sistemática

CLAIRE HENDERSON¹, SIMONE FARRELLY¹, PAUL MORAN¹, ROHAN BORSCHMANN², GRAHAM THORNICROFT¹, MAX BIRCHWOOD³, THE CRIMSON^{1,3-5} AND JOSHUA^{1,2} STUDY GROUPS

¹Health Service and Population Research Department, King's College London, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, London, UK;

²Melbourne School of Population and Global Health, University of Melbourne, Melbourne, Australia; ³Division of Mental Health and Wellbeing,

University of Warwick, Warwick, UK; ⁴Division of Psychiatry, School of Medicine, University of Manchester, Manchester, UK; ⁵Community Based Medicine,

University of Manchester, Manchester, UK

La planificación conjunta para la crisis produce un plan que se utiliza durante una crisis de salud mental futura o recaídas. Su característica distintiva es la facilitación por un profesional de la salud mental externo al equipo de tratamiento, quien compromete al usuario del servicio de salud mental y a los miembros de su equipo de tratamiento en un proceso de toma de decisiones compartida.

Hasta ahora se han realizado tres estudios de planes conjuntos para la crisis, produciendo dos hallazgos clave. En primer lugar, el proceso de elaborar y utilizar un plan conjunto para la crisis es altamente apreciado por usuarios del servicio, puede mejorar las relaciones terapéuticas y disminuir la tasa de medidas de hospitalización involuntaria y posiblemente ser rentable. En segundo lugar, los planes conjuntos para la crisis son difíciles de producir y utilizar, lo que ejemplifica la dificultad generalizada en medicina de adoptar la toma de decisiones compartida.

En este contexto, el objetivo de este artículo es considerar si el énfasis repetido en la planificación individualizada de la crisis en los documentos de políticas, será suficiente para lograr la adopción de la toma de decisiones compartida en la atención psiquiátrica. La experiencia de los tres estudios antes señalados, proporciona indicaciones de cuáles otras medidas pueden ayudar.

¿EN QUÉ ES DIFERENTE LA PLANIFICACIÓN CONJUNTA PARA LA CRISIS DE LA ATENCIÓN HABITUAL?

Los planes de tratamiento por escrito son habituales en muchos servicios de salud mental de la población y muchos contienen un plan de acción para las crisis o las recaídas. La principal meta es garantizar la atención oportuna, coordinada y eficaz.

En Inglaterra, el Enfoque del Programa de Atención (CPA, 1) proporciona un modelo para la atención de usuarios de servicios de salud mental más vulnerables, entre ellos, los que tienen riesgo de suicidio y de autodaño y las personas con un antecedente de recaídas que precisa intervención urgente. En otras guías (2,3) se ha vuelto a resaltar la necesidad de llevar a cabo una planificación detallada para la crisis, y la Ley de Capacidad Mental de 2005 (4) contempla el rechazo del tratamiento por anticipado en una crisis.

En Estados Unidos, las personas de apoyo que crean una instrucción psiquiátrica por anticipado se consideran un componen-

te de la planificación del tratamiento orientado al restablecimiento (5). Las instrucciones por anticipado psiquiátricas favorecen la opción del usuario y dan prioridad a la meta de la autonomía.

El plan de tratamiento sistemático radica en otro extremo más paternalista de la gama de la planificación de la crisis, que se puede producir sin la participación de un usuario de servicio, aunque por consenso esto no se considera como un procedimiento satisfactorio. La mayor parte de los planes sistemáticos para las crisis en Inglaterra persisten con insistencia en "un enfoque uniforme" (6). Dentro de las organizaciones del Servicio Nacional de Salud que participan en el Estudio Aleatorizado Controlado Multicéntrico, CRIMSON, de planes conjuntos para la crisis (7), al inicio sólo 15% de los participantes tenían un plan para la crisis que contenía alguna información específica para ese individuo (6). La inferencia es que la mayor parte de los equipos de salud mental no consideran como una prioridad los planes para crisis individualizados.

La planificación conjunta para la crisis se halla hacia el centro de la gama señalada, como una aplicación del modelo de la toma de decisiones compartida (8,9). Para lograr esto, emplea un facilitador externo que lleve a cabo el plan para la crisis, en vez del coordinador de la atención al usuario del servicio o el coordinador del caso. El facilitador tiene como objetivo involucrar al usuario de servicio y tratar a los profesionales de la salud mental durante la formulación del plan conjunto para la crisis. Este proceso desarrollado después de la consulta con los grupos de usuarios de servicios (10), tiene como finalidad empoderar a los usuarios de servicios y a la vez facilitar la detección temprana y el tratamiento de las recaídas. Un plan conjunto para la crisis, sostenido por el usuario del servicio, contiene sus preferencias de tratamiento para cualquier urgencia psiquiátrica futura, utilizando un lenguaje en primera persona.

¿QUÉ DIFERENCIA CONTRIBUYE EL PROCESO DE PLANIFICACIÓN CONJUNTA PARA LA CRISIS EN COMPARACIÓN CON LA PLANIFICACIÓN PARA EL TRATAMIENTO HABITUAL?

Los resultados de un estudio aleatorizado y controlado, unicéntrico, de planes conjuntos para la crisis en personas con enfermedad psicótica o bipolar, publicado en 2004, demostraron una disminución de la frecuencia de hospitalización invo-

luntaria en relación con su empleo (11) y perspectivas generalmente positivas del plan entre los usuarios del servicio y los profesionales de la salud mental (12). Asimismo, en 2006, un estudio de Estados Unidos sobre las instrucciones psiquiátricas por anticipado facilitadas, demostró una mejora en la alianza operativa a un mes (13). Un estudio aleatorizado controlado más reciente que se llevó a cabo en Países Bajos, reveló que la planificación de la crisis se relacionaba con una disminución de la hospitalización ordenada por un juzgado (14) pero no otras formas de ingreso involuntario. Sin embargo, esta intervención no implicó un facilitador externo.

El estudio multicéntrico CRIMSON (N=569) pretende proporcionar evidencia definitiva sobre la eficacia de los planes conjuntos para la crisis aplicados en el ejercicio clínico sistemático (7). No se observó ningún efecto significativo del tratamiento para la variable primaria de hospitalización involuntaria o las variables secundarias consistentes en ingresos hospitalarios psiquiátricos generales, duración de la hospitalización, coerción percibida y colaboración con los servicios. Sin embargo, hubo un efecto positivo sobre las relaciones terapéuticas evaluadas por el usuario de servicio, congruentes con el estudio de 2004 (11) y el estudio de las instrucciones psiquiátricas por anticipado facilitadas (13). Datos del estudio cualitativo (15) respaldaron la mejora en las relaciones terapéuticas, cuando los profesionales clínicos se involucraron bien en el análisis. Los usuarios de servicio informaron que el facilitador ayudó a abordar los desequilibrios de poder y que los profesionales clínicos los escucharon más y eran más comprensivos.

Sin embargo, la falta de participación entre algunos profesionales clínicos puede haber minado el efecto potencial de la planificación (por ejemplo, la falta de asistencia de los psiquiatras o de participación en las reuniones para la planificación, o la falta de percatación del plan conjunto para la crisis por parte de los profesionales clínicos subsiguientes, después del recambio de personal) (16). Por otra parte, si bien algunos profesionales clínicos consideraron que era necesario el facilitador externo para empoderar a los usuarios de servicios, otros temían la interferencia potencial. Por último, muchos profesionales clínicos consideraron que ya estaban participando en la planificación conjunta para la crisis, o que la planificación para la crisis era un procedimiento burocrático de escasa utilidad, debido a la falta de selección por el usuario del servicio.

Si bien las variables primarias del estudio CRIMSON podrían respaldar algunos de estos puntos de vista, no sucedió así con otra evidencia de este estudio. Contrario a la afirmación de que el plan conjunto para la crisis ayuda poco al ejercicio sistemático, una evaluación de los planes sistemáticos para la crisis de los participantes en el estudio demostró que la individualización era infrecuente (6). Asimismo, el análisis del contenido de los planes conjuntos para la crisis demostró una amplia gama de opciones de los usuarios del servicio, que en general fueron clínicamente aceptables, tales como los esfuerzos para el autocontrol de los primeros signos de advertencia de recaídas y algunas peticiones de hospitalización (17). Por último, si bien los profesionales clínicos aprobaron los enfoques de toma de decisiones compartida y consideraron que la estaban implementando en la atención sistemática, los informes de los usuarios de servicio contradijeron este punto de vista (15). Parece que es necesario hacer más para convencer a los profesionales clínicos de las posibles ventajas del enfoque.

¿SON RELEVANTES LOS PLANES CONJUNTOS PARA LA CRISIS Y ÚTILES PARA LOS GRUPOS DE USUARIOS DE SERVICIOS QUE NO SEAN LOS QUE TIENEN PSICOSIS?

El estudio aleatorizado, controlado y unicéntrico JOSHUA (18) fue implementado para desarrollar y proporcionar una prueba preliminar de la eficacia de los planes conjuntos para la crisis en personas con trastorno límite de la personalidad, quienes son muy vulnerables a la experiencia de las crisis y sus consecuencias adversas, sobre todo en lo que respecta al auto-daño. De nuevo, los puntos de vista de los participantes en general fueron muy positivos: se utilizaron planes conjuntos para la crisis, tanto durante (74%) como entre (44%) las crisis, y cerca de la mitad de los participantes en la intervención informaron experimentar un mayor sentido de control sobre sus problemas de salud mental y una mejor relación con el equipo de salud mental en el seguimiento (19).

No obstante, el estudio no demostró superioridad en cuanto al criterio principal de valoración, el auto-daño autodenunciado y también para todas las variables secundarias. Esto ocurrió pese a un grado y tasa excelentes de producción de planes conjuntos para la crisis, aunque los problemas subsiguientes en el apego al contenido pueden haber reducido su eficacia. Para este estudio, el proceso de producción excluyó a los psiquiatras tratantes, como una respuesta a la preferencia del usuario de servicio. El estudio tuvo un alistamiento insuficiente y, por tanto, la falta de hallazgos significativos positivos a favor de los planes conjuntos para la crisis puede haberse debido en parte a error de tipo II.

LA ECONOMÍA DE LA PLANIFICACIÓN PARA LA CRISIS

La provisión de facilitadores para garantizar la planificación de la crisis de gran calidad, puede ser prohibitivamente costosa. Sin embargo, el estudio de 2004 de planes conjuntos para la crisis demostró que su utilización fue relativamente rentable para la condición de control (información de tratamiento no individualizado disponible, más planificación para la atención sistemática) (20). Asimismo, el estudio aleatorizado y controlado JOSHUA demostró que hubo por lo menos una probabilidad del 80% de que el plan conjunto para la crisis más el tratamiento habitual fuese más rentable que el tratamiento habitual (19).

La evaluación económica del estudio CRIMSON (21) demostró que no hay evidencia que respalde la rentabilidad del plan conjunto para la crisis en toda la muestra. Sin embargo, el análisis por subgrupo étnico demostró que hay por lo menos una probabilidad del 90% de que la intervención del plan conjunto para la crisis sea más rentable que el tratamiento habitual en el grupo étnico negro.

CONCLUSIONES

Los planes conjuntos para la crisis pueden ser rentables para las personas negras con trastorno psicótico o bipolar (21) y las personas con trastorno límite de la personalidad (19), dos grupos en los que los servicios de salud mental por lo general han proporcionado la atención menos satisfactoria. Esto parece indicar que cualquier estudio futuro de los planes conjuntos

para la crisis debiera dirigirse a usuarios de servicio cuya participación en el trabajo colaborativo el equipo clínico está teniendo grandes dificultades para lograr.

En Inglaterra, los que no se comprometen satisfactoriamente con los servicios posiblemente están sujetos a un enfoque paternalista caracterizado por una orden de tratamiento ambulatorio. No se ha demostrado que esto sea eficaz para reducir las hospitalizaciones involuntarias o cualquier otro desenlace (22,23). Las intervenciones como el plan conjunto para la crisis son bienvenidas por los usuarios de servicios, cuando el equipo clínico participa en el proceso y esto puede mejorar la alianza terapéutica (12,13,15). Sin embargo, aunque muchos profesionales clínicos aceptan la idea general de la toma de decisiones compartida (24), la variabilidad de la adopción refleja una respuesta mixta a este método de operacionalizarla.

Hasta el presente no se ha adoptado la facilitación externa en el Reino Unido. Sin embargo, sin el facilitador, la aplicación de la toma de decisiones compartida a la planificación para la crisis posiblemente seguirá siendo variable. Una forma de resolver este dilema sería capacitar a coordinadores de atención o coordinadores de caso, para proporcionar facilitación externa a otros equipos, como parte de un arreglo recíproco entre los equipos, añadiendo así sus propias destrezas en fomentar la toma de decisiones compartida. Aún está por verse si abordar la barrera a la adopción de esta manera conducirá a resultados positivos en la atención sistemática.

Agradecimientos

El primer estudio sobre el plan conjunto para la crisis y los estudios CRIMSON y JOSHUA fueron financiados por el Consejo de Investigación Médica del Reino Unido. El primer estudio también fue financiado a través de una beca del Consejo de Investigación Médica y de la Región de Londres a C. Henderson. El estudio JOSHUA fue respaldado por una beca para una plataforma de estudios del Consejo de Investigación Médica (ID: 85397). M. Birchwood es financiado en parte por el National Institute for Health Research (NIHR) Colaboración para el Liderazgo en Atención a la Salud Aplicada y de Investigación (West Midlands, Reino Unido). Los autores desean agradecer también el apoyo económico proporcionado por el Departamento de Salud del Reino Unido, a través del Centro de Investigación Biomédica de NIHR y la Unidad de Demencia otorgada en el sur de Londres y Maudsley NHS Foundation Trust, en colaboración con el King's College London y la NHS del Hospital King's College Foundation Trust.

Bibliografía

1. Department of Health. The care programme approach. London: Department of Health, 1991.
2. Department of Health. National service framework for mental health. Modern standards and service models. London: Department of Health, 1999.
3. Department of Health. Refocusing the Care Programme Approach: policy and positive practice guidance. London: Department of Health, 2008.
4. Department of Constitutional Affairs. Mental Capacity Act – Code of Practice. Norwich: The Stationery Office, 2005.

5. Deegan PE, Drake R. Shared decisionmaking and medication management in the recovery process. *Psychiatr Serv* 2006;57:1636-9.
6. Farrelly S, Szmukler G, Henderson C et al. Individualisation in crisis planning for people with psychotic disorders. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2014;23:353-9.
7. Thornicroft G, Farrelly S, Szmukler G et al. Clinical outcomes of joint crisis plans to reduce compulsory treatment for people with psychosis: a randomised controlled trial. *Lancet* 2013;381:1634-41.
8. Charles C, Gafni A, Whelan T. Shared decision-making in the medical encounter: what does it mean? (or it takes at least two to tango). *Soc Sci Med* 1997;44:681-92.
9. Henderson C, Swanson JW, Szmukler G et al. A typology of advance statements in mental health care. *Psychiatr Serv* 2008;59:63-71.
10. Sutherby K, Szmukler GI, Halpern A et al. A study of 'crisis cards' in a community psychiatric service. *Acta Psychiatr Scand* 1999;100:56-61.
11. Henderson C, Flood C, Leese M et al. Effect of joint crisis plans on use of compulsory treatment in psychiatry: single blind randomised controlled trial. *BMJ* 2004;329:136.
12. Henderson C, Flood C, Leese M et al. Views of service users and providers on joint crisis plans: single blind randomized controlled trial. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2009;44:369-76.
13. Swanson JW, Swartz MS, Elbogen EB et al. Facilitated psychiatric advance directives: a randomized trial of an intervention to foster advance treatment planning among persons with severe mental illness. *Am J Psychiatry* 2006;163:1943-51.
14. Ruchlewska A, Wierdsma AI, Kamperman AM et al. Effect of crisis plans on admissions and emergency visits: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2014;9:e91882.
15. Farrelly S, Lester, H, Rose D et al. Improving therapeutic relationships: joint crisis planning for individuals with psychotic disorders. *Qual Health Res* (in press).
16. Farrelly S, Lester H, Rose D et al. Barriers to shared decision making: qualitative study of the joint crisis plan for psychosis. *Health Expect* (in press).
17. Farrelly S, Brown G, Rose D et al. What service users with psychotic disorders want in a mental health crisis or relapse: thematic analysis of joint crisis plans. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2014;49:1609-17.
18. Moran P, Borschmann R, Flach C et al. The effectiveness of joint crisis plans for people with borderline personality disorder: protocol for an exploratory randomised controlled trial. *Trials* 2010;11:18.
19. Borschmann R, Barrett B, Hellier JM et al. Joint crisis plans for people with borderline personality disorder: feasibility and outcomes in a randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2013;202:357-64.
20. Flood C, Byford S, Henderson C et al. Joint crisis plans for people with psychosis: economic evaluation of a randomised controlled trial. *BMJ* 2006;333:729.
21. Barrett B, Waheed W, Farrelly S et al. Randomised controlled trial of joint crisis plans to reduce compulsory treatment for people with psychosis: economic outcomes. *PLoS One* 2013;8:e74210.
22. Burns T, Rugkasa J, Molodynski A et al. Community treatment orders for patients with psychosis (OCTET): a randomised controlled trial. *Lancet* 2013;381:1627-33.
23. Rugkasa J, Molodynski A, Yeeles K et al. Community treatment orders: clinical and social outcomes, and a subgroup analysis from the OCTET RCT. *Acta Psychiatr Scand* 2015;131:321-9.
24. Seale C, Chaplin R, Lelliot P. Sharing decisions in consultations involving anti-psychotic medication: a qualitative study of psychiatrists' experiences. *Soc Sci Med* 2006;62:2861-73.

DOI 10.1002/wps.20256

Diagnóstico diferencial y clasificación politética actual

JOSEF PARNAS

Psychiatric Center Hvidovre, Faculty of Health and Medical Sciences, and Center for Subjectivity Research, Faculty of Humanities, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

La introducción de la clasificación diagnóstica politética (DSM-III e ICD-10) en psiquiatría se previó que mejoraría la fiabilidad de los diagnósticos psiquiátricos, facilitaría la investigación y tarde o temprano permitiría al entonces futuro DSM-IV anclarse en criterios etiológicos objetivos. Sin embargo, las preparaciones y la aprobación del DSM-IV y el DSM-5 resaltaron el hecho de que la promesa etiológica no se ha materializado. Las clasificaciones psiquiátricas continuarán en el futuro inmediato, basándose principalmente en descripciones clínicas.

Esto ha estimulado una amplia gama de reflexiones y críticas de la nosología psiquiátrica (por ejemplo, 1,2). Sin embargo, la crítica suele confinarse a aspectos técnicos concretos, por ejemplo, discutir una necesidad de categorías nuevas, modificación de criterios existentes, corrección de definiciones y malos entendidos, etcétera. El fundamento politético-operativo de la clasificación actual, en gran parte sigue sin cuestionarse (3). Por consiguiente, pese a un consenso casi general en torno a un estancamiento etiológico, los psiquiatras siguen creyendo que el sistema politético es adecuado desde el punto de vista epistemológico y que de hecho ha mejorado ampliamente la fiabilidad diagnóstica clínica.

Deseo cuestionar la supuesta mejora de la fiabilidad, así como la adecuación epistemológica del enfoque politético. El aspecto del diagnóstico diferencial servirá como una ejemplificación clínica concreta de esta crítica. Está de más decir que un análisis completo de las ramificaciones teóricas y clínicas de estos temas (por ejemplo, el problema de la "comorbilidad") no es pertinente al propósito de este artículo.

MEJORA DE LA FIABILIDAD

La fiabilidad diagnóstica suele comunicarse como un acuerdo entre evaluadores para determinados trastornos en los llamados "estudios de campo" que acompañan a la conceptualización de criterios diagnósticos, o a los estudios de investigación. Los datos que aparecen en tales estudios se derivan de contextos de medición concebidos un poco artificialmente que formalizan lo que en realidad ocurre en el ejercicio clínico ordinario cotidiano. Tales estudios también tienden a embellecer o incluso inflar los grados de fiabilidad que presentan (4).

No contamos con datos sobre la calidad general (fiabilidad y validez concomitante) de los procedimientos diagnósticos clínicos contemporáneos, o datos que comparen la utilidad general de los sistemas diagnósticos sucesivos. Carecemos de investigación antropológicamente orientada que resalte aspectos ecológicos de la fiabilidad, es decir, que examinen la fiabilidad real de los psiquiatras que se esfuerzan por asignar un

diagnóstico, situados en su entorno cotidiano. En cambio, podemos utilizar otras fuentes de información que, al menos de manera indirecta, puedan esclarecer algunos de estos aspectos. Varios signos dispares en forma conjunta indican un problema todavía existente y serio con la fiabilidad diagnóstica.

En primer lugar, vemos la explosión casi epidémica de determinados diagnósticos (por ejemplo, trastorno de la gama del autismo, trastorno por déficit de atención con hiperactividad). Tales incrementos espectaculares pueden deberse a un aumento real y verdadero de la frecuencia, cambios en la conducta de búsqueda del tratamiento o disponibilidad de tratamientos nuevos y más eficaces. Sin embargo, la experiencia clínica común parece indicar que muy a menudo tales "popularidades" emergen debido a que los médicos se vuelven excesivamente impresionados con listas de cotejo de circulación reciente dirigidas a trastornos específicos, en tanto que no realizan una evaluación diagnóstica exhaustiva, o porque los médicos no se percatan o simplemente ignoran las reglas diagnósticas.

Por consiguiente, un estudio de remisiones a un centro de salud mental en Países Bajos (5) reveló que entre 242 pacientes de primer contacto que comunicaron por lo menos un síntoma psicótico equívoco, sólo a 44% se les diagnosticó psicosis, en tanto que 56% recibieron un diagnóstico de no psicosis o ningún diagnóstico siquiera. En otro estudio de pacientes dados de alta con un diagnóstico de trastorno esquizoafectivo de dos clínicas de la universidad danesa (6), sólo 10% de los casos realmente cumplieron los criterios operacionales para este trastorno, en tanto que los restantes sufrieron de esquizofrenia o trastorno bipolar.

Por último, la odisea forense-psiquiátrica del asesino masivo noruego A. Breivik, independientemente evaluado por dos equipos de expertos psiquiátricos con los diagnósticos resultantes según la ICD-10 de esquizofrenia paranoide y trastorno de la personalidad, respectivamente, no atestigua una mejora espectacular de la fiabilidad (7,8).

EL SISTEMA DIAGNÓSTICO POLITÉTICO-OPERATIVO

Una categoría politética diagnóstica de DSM/ICD actual está basada en una lista de síntomas y signos que se consideran característicos del diagnóstico en cuestión. Típicamente, un determinado número de síntomas o signos diagnósticamente equivalentes de una determinada lista es suficiente para llegar a un diagnóstico. Estos "criterios diagnósticos", contrario a una creencia generalizada, no son "operacionales" en algún sentido epistemológico o científico. Sólo se describen brevemente en

un lenguaje profano no técnico ordinario, como "el orden más bajo de inferencia" (3).

Dos aspectos merecen atención aquí. En primer lugar, los síntomas y signos compartidos por dos o varios trastornos tienden a omitirse de las listas de diagnóstico, a fin de fortalecer la diferenciación clínica de las categorías (por ejemplo, estado afectivo deprimido y ansiedad se enumeran exclusivamente en el contexto de trastornos afectivos y por ansiedad). En segundo lugar, la simplificación de las descripciones psicopatológicas a declaraciones en lenguaje breve y del lego, convierte a los síntomas y a los signos en elementales fenomenológicos primitivos u homogéneos. Sólo hay una clase de delirio (es decir, se presupone que todos los delirios comparten la misma estructura fenomenológica), una clase de ansiedad, una clase de alucinación verbal auditiva, etcétera. En consecuencia, los síndromes, únicamente constituidos por agregados de tales elementos, pierden su prominencia característica, y se borran sus límites. Un estudio reciente en que se utilizó un modelo en red de los síntomas de DSM-IV, demostró que la mitad de los síntomas están conectados con vías cortas. Los trastornos individuales, por tanto, son mutuamente próximos, contribuyendo a los altos grados de comorbilidad que se observa empíricamente (9).

Las descripciones conceptuales y fenomenológicas narrativas de la psicopatología previa al DSM-III fueron descartadas de los manuales diagnósticos contemporáneos. Estas descripciones contenían una exposición de los prototipos característicos de trastornos mentales, sus estructuras fenomenológicas y la interdependencia de sus características componentes (por ejemplo, en el síndrome maniaco, las relaciones potenciales entre la "volatilidad" global de la gestalt maniaca, intensificación del estado de ánimo, vitalidad, velocidad psicomotriz y grandiosidad). También contenían una consideración de la estructura fenomenológica de los signos y síntomas individuales, sus relaciones de implicación o vinculación y su dependencia de contexto. Tal información ya no existe en los manuales diagnósticos y en gran parte se ha ido al olvido.

Por ejemplo, a un lector del DSM-IV o DSM-5 se le dice que la esquizofrenia es una mezcla de síntomas positivos y negativos que ocurren para satisfacer determinados criterios de inclusión y exclusión. Esta definición dice más sobre lo que no es la esquizofrenia (por ejemplo, no orgánica, no afectiva), que lo que es (10), es decir, qué clase de validez hay inherente a esta categoría (11), cuál es su gestalt característica que constituye su diferencia de otras mezclas potencialmente similares de síntomas positivos y negativos (12) que justifican el rango diagnóstico dominante de la esquizofrenia en la jerarquía taxonómica o, por qué es riesgoso exponer a un paciente con esquizofrenia a un psicoanálisis ortodoxo.

ESTABLECIMIENTO DEL DIAGNÓSTICO Y DEFINICIÓN DE CONCEPTOS: PROTOTIPOS Y GESTALTS

El proceso del diagnóstico diferencial en la era previa al DSM-III fue enmarcado por consideraciones prototípicas. Aunque tales consideraciones todavía tienen lugar o, más exactamente, no se puede evitar que tengan lugar en alguna situación diagnóstica (incluida la medicina somática), en psiquiatría sólo operan en un nivel implícito, no reflejado, porque están no

ancladas y son incompatibles con la filosofía subyacente a la clasificación politética-operacional.

Un prototipo de un ejemplo central de una determinada categoría (un gorrión es más típico de la categoría "pájaro" que un pingüino o un avestruz), con una dilución graduada de tipicidad hacia sus límites, donde finalmente superpone a prototipos circunvecinos. Por consiguiente, las categorías prototípicas muestran una dimensionalidad intrínseca (13). Sin embargo, un prototipo no es sólo un ejemplo (ejemplar), sino contiene información condensada sobre su configuración interna de propiedades y sus relaciones con prototipos circunvecinos (14). El concepto de prototipo/gestalt es apto para la descripción de síntomas y signos individuales y también de entidades mayores como categorías diagnósticas. Se puede utilizar el concepto de prototipo gestalt en un sentido amplio o estrecho, y no limitado a la percepción, sino también implicando operaciones cognitivas-afectivas complejas.

En un sentido estrecho, una gestalt es una unidad u organización de aspectos fenomenales, que surge de las interacciones entre sus características componentes (relaciones parte-todo). El todo es irreducible a un simple agregado, pues es más que una suma de sus partes. En un proceso diagnóstico hay dependencias recíprocas entre el todo y sus características individuales. El todo clínico confiere a sus características componentes su significancia diagnóstica característica. Por el contrario, las manifestaciones clínicas individuales, al instanciar a la gestalt, la impregnan de su aspecto concreto y fundamento clínico (12).

En un sentido más amplio, la noción de la gestalt comprende una interacción de factores que van más allá del sujeto para incluir no sólo un estado mental, sino también las interacciones del paciente con el entorno y otros. Por ejemplo, detectar un delirio implica tomar en cuenta no sólo el contenido verbal del paciente, sino también sus experiencias, forma de argüir, estilo de relación e información histórica relevante. Para utilizar el concepto del delirio de una manera competente, un psiquiatra debe dominar muchos otros prototipos y conceptos (por ejemplo, psicosis, racionalidad, realidad, alucinación, etcétera) (8).

El argumento para un diagnóstico basado en un prototipo está fundamentalmente ligado al hecho de que la percepción siempre se informa de la apercepción (conceptualmente): percibir algo es percibirlo como un algo, como un símbolo de determinado tipo. Un objeto perceptual o cognitivo siempre se da como una determinada gestalt. Lo no familiar se percibe en términos de lo familiar, es decir, en términos del tipo general o gestalt que "se activa en la percepción específica" (15). Este proceso se denomina tipificación y es intrínseco a toda cognición humana y por tanto también al proceso diagnóstico.

El despliegue natural de una evaluación diagnóstica semi-estructurada exhaustiva basada en prototipo, implica cuestionamiento reflexivo y crítico de tipificaciones, las cuales se apoyan, se debilitan o se descartan mediante información diagnóstica explícitamente obtenida sobre los síntomas, su evolución, antecedentes sociales, etcétera, limitando progresivamente el número de opciones diagnósticas (16). La tipificación como tal nunca se puede eliminar debido a que es un aspecto automático de la cognición. Un análisis reciente de los mecanismos que intervienen en la formación de conceptos, uso y comprensión, señala que los conceptos (por ejemplo, categorías psiquiátricas) no están constituidos por una lista de criterios, sino están organizados en torno a prototipos/gestalts (17): "La teoría de

los conceptos debe estar basada principalmente en prototipo..., con un esquema de representación de conocimiento más amplio en el cual el concepto esté posicionado tanto dentro de una jerarquía, como dentro de un modelo teórico apropiado a este dominio" (14, pág. 488). Se desprende que cuanto más conocedor y experimentado sea el psiquiatra, tanto más refinado es el repertorio diagnóstico.

Por último, es necesario hacer hincapié en que categorías nosológicas prototípicamente definidas y descritas pueden enriquecerse y complementarse con listas de criterios. De hecho, esta fue la intención original pero, lamentablemente, no cumplida, inherente al DSM-III (3).

LA REALIDAD CLÍNICA DEL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL EN UN SISTEMA POLITÉTICO

Todo diagnóstico es un caso de diagnóstico diferencial: la tarea es captar, a partir de un catálogo más amplio de opciones potenciales, la que más adecuadamente se adapte al paciente.

Imaginemos entonces a una profesional clínica joven en una unidad ambulatoria abierta, capacitado con manuales de DSM/ICD como su fuente exclusiva de conocimiento psicopatológico. Atiende a un hombre auto-remitido en sus 20 años, sentado en el piso del salón de espera en posición de loto, murmurando y en ocasiones, riéndose consigo mismo de una manera estúpida. ¿Cómo debiera proceder después de su saludo inicial?

Puesto que su campo diagnóstico-cognitivo carece de una rejilla prototípica conceptual, está expuesta a lo que en la ciencia cognitiva se conoce como un "problema de marco", es decir, el problema de cómo determinar qué es lo relevante, de hecho, cuál es incluso el contexto global relevante en el cual abordar un determinado problema (16). Teóricamente, por consiguiente, necesitaría explorar criterios de inclusión y exclusión de casi todos los trastornos (el número variará según el grado de jerarquía diagnóstica). Desde luego, esto no es factible en la práctica, más bien, puede imitar a una computadora digital y utilizar una entrevista estructurada. Tal entrevista básicamente se construye como un árbol de decisiones binario con preguntas de sondeo indispensables y puntos umbrales señalados. Los problemas epistemológicos y la utilidad pragmática muy escasa de las entrevistas estructuradas se han abordado ampliamente (16,18). Aquí, es importante señalar que precisamente la naturaleza del interrogatorio estructurado confiere una utilidad diagnóstica limitada a la entrevista, debido a la baja sensibilidad y especificidad de las respuestas. Responder con un "no" o un "sí" a la pregunta de "sentirse triste" no excluye ni respalda fuertemente ningún diagnóstico específico.

Es muy probable que nuestra profesional clínica lleve a cabo una llamada "entrevista clínica", una conversación que inicia con las manifestaciones del paciente y los motivos para buscar ayuda, y que se complementa con diversas listas de cotejo de síntomas que se utilizan en la localidad. En este proceso, es posible que al paciente se le diagnostique depresión mayor si responde afirmativamente a cinco o seis criterios de ese diagnóstico. En otras palabras, para que un psiquiatra no capacitado imponga una rejilla conceptual psicopatológica basada en la información diagnóstica, la conducta inicial del paciente (indicativa de esquizofrenia) puede fácilmente no

mostrar una prominencia clínica relevante y por tanto, no entrar en las consideraciones diagnósticas.

En consecuencia, un psiquiatra novicio, no familiarizado con la estructura fototípica de la psicopatología, se hallará expuesto a una infinidad de datos caóticos no conectados, en la que cada característica individual vale la pena de atención y por tanto, puede convertirse en un punto preliminar para una potencial clase diagnóstica. A medida que aumenta su experiencia, esta profesional clínica invariablemente adquirirá sus prototipos privados, configurados por las ideologías locales y por los hábitos, así como por las inclinaciones personales, es decir, en una forma implícita que no está expuesta a una reflexión académica, rigurosa y compartida por colegas. Los prototipos "privados" se activan fácilmente mediante manifestaciones clínicas individuales que surgen y que ocurren para evocar un solo aspecto de una categoría diagnóstica contingente. Aquí, las verbalizaciones de la manifestación muy iniciales a menudo desempeñan un papel decisivo. Si una paciente menciona un hábito de cortarse, es probable que se considere un diagnóstico "límitrofe".

CONCLUSIONES

Las distinciones y conceptos en el dominio de la experiencia y la conducta desempeñan ahora, y seguirán desempeñando, un rol decisivo en las clasificaciones psiquiátricas. Estas distinciones no funcionan con la simplicidad de los referentes causales, como suele suceder con los signos y síntomas de la medicina somática (por ejemplo, ictericia → ciclo de la bilirrubina) Más bien, muestran una complejidad fenomenológica-empírica y teórica que no puede representarse adecuadamente a través del enfoque simplificador y reductivo del sistema operacional-politético.

El proceso de diagnóstico diferencial no sólo es cuestión de un árbol de decisiones digitalizado, sino implica dependencias contextuales y reconocimientos de patrones complejos. Estos problemas empíricos, fenomenológicos y teóricos, constituyen el dominio de la ciencia de la psicopatología. En décadas recientes, la investigación, el estudio y la formación en psicopatología se han visto como en gran parte redundantes, debido a que los manuales politéticos parecían ofrecer todo lo que se necesitaba para la investigación y el ejercicio clínico. Estas suposiciones resultaron ser falsas.

Bibliografía

1. Hyman SE. The diagnosis of mental disorders: the problem of reification. *Annu Rev Clin Psychol* 2010;6:155-79.
2. Frances AJ, Widiger T. Psychiatric diagnosis: lessons from the DSM-IV past and cautions for the DSM-5 future. *Annu Rev Clin Psychol* 2012;8:109-30.
3. Parnas J, Bovet P. Psychiatry made easy: operation(al)ism and some of its consequences. In: Kendler KS, Parnas J (eds). *Philosophical issues in psychiatry III: The nature and sources of historical change*. Oxford: Oxford University Press, 2014:190-212.
4. Vanheule S. *Diagnosis and the DSM. A critical review*. Hampshire: Palgrave Macmillan, 2014.
5. Boonstra N, Wuderink L, Sytma S et al. Detection of psychosis by mental health services; a naturalistic cohort study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2008;4:29.

6. Vollmer-Larsen A, Jacobsen TB, Hemmingsen R et al. Schizoaffective disorder – the reliability of its clinical diagnostic use. *Acta Psychiatr Scand* 2006;11:402-7.
7. Melle I. The Breivik case and what psychiatrists can learn from it. *World Psychiatry* 2013;12:16-21.
8. Parnas J. The Breivik case and “*conditio psychiatrica*”. *World Psychiatry* 2013;12:21-2.
9. Borsboom D, Cramer AOJ, Schmittmann VD et al. The small world of psychopathology. *PLoS One* 2011;6:e27407.
10. Maj M. A critique of DSM-IV operational criteria for schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1998;172:458-60.
11. Parnas J. A disappearing heritage: the clinical core of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2011;37:1121-30.
12. Parnas J. The core Gestalt of schizophrenia. *World Psychiatry* 2012;11:67-9.
13. Westen D. Prototype diagnosis of psychiatric syndromes. *World Psychiatry* 2012;11:16-21.
14. Murphy GL. *The big book of concepts*. Cambridge:MIT Press, 2002.
15. Mishara A, Schwartz MA. Who’s on first? Mental disorders by any other name? *Assoc Adv Philos Psychiatry Bull* 2010;17:60-5.
16. Nordgaard J, Sass LA, Parnas J. The psychiatric interview: validity, structure, and subjectivity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2013;263:353-64.
17. Machery E. *Doing without concepts*. New York: Oxford University Press, 2009.
18. Nordgaard J, Revsbech R, Saebye D et al. Assessing the diagnostic validity of a structured psychiatric interview in a first-admission hospital sample. *World Psychiatry* 2012;11:181-5.

DOI 10.1002/wps.20239

Trastornos psiquiátricos: ¿clases naturales hechas por el mundo o clases prácticas hechas por nosotros?

PETER ZACHAR

Department of Psychology, Auburn University Montgomery, Montgomery, AL 36117, USA

El concepto de la clase natural, un término de arte en filosofía, cada vez es apropiado más por los profesionales de la salud mental (1-4). Introducida inicialmente en el Siglo XIX, la noción de una clase natural se ha beneficiado de la atención filosófica sostenida en los últimos 40 años (5-7). Vale la pena de considerar en psiquiatría las formas recién desarrolladas de pensar en torno al concepto.

Son ejemplos característicos de clases naturales los elementos químicos como el oro, las especies biológicas como el tigre y las enfermedades infecciosas como la tuberculosis. Todas estas: a) ocurren naturalmente por contraposición a lo artificial; b) tienen límites claramente delimitados que separan a miembros de la clase natural de los que no son miembros; c) poseen características observables que son causalmente producidas por propiedades internas; y d) estas propiedades causales se pueden utilizar para validar en forma objetiva la membresía a una categoría. Asimismo, estudiar qué tienen en común ejemplos de una clase nos permite saber qué esperar de la clase en general.

Pocos aducirían que las taxonomías psiquiátricas disponibles en la actualidad clasifican clases naturales. La co-presentación diagnóstica y el empleo de no en otras partes y códigos por lo demás no especificados son generalizados, lo que subraya que no se han descubierto procesos patológicos comunes a todos los casos y no se han identificado biomarcadores fiables desde el punto de vista diagnóstico. Además, los tratamientos son frustrantemente específicos. En la actualidad, una taxonomía psiquiátrica de clases naturales sólo es un ideal al que se aspira (8,9).

EL SESGO ESENCIALISTA Y EL PENSAMIENTO TAXONÓMICO

En un modelo esencialista de taxonomías de especies, existen tigres y leones, pero no legres. Lo que hace que algo sea un león "real" es una serie de propiedades ocultas — llamadas la esencia o naturaleza de la especie — el ser un ejemplo de clase natural es poseer la esencia de la clase.

El esencialismo retiene importancia potencial en virtud de que los seres humanos rápidamente están dispuestos a pensar en torno a categorías biológicas, en términos de esencias (10). De hecho, los psicólogos del desarrollo han descubierto que los niños rápidamente comienzan a adoptar suposiciones esencialistas sobre la membresía de categorías en la edad preescolar. Los niños ven la membresía a una categoría como propiedades fijas, enraizadas en lo oculto y causales que no se modifican, y

más útiles que las apariencias para hacer inferencias en torno a la conducta esperada (11,12).

La introducción del empirismo por pensadores como J. Locke inició una crítica prolongada y productiva de la metafísica esencialista en la filosofía moderna (13-15). Los empiristas sostenían que la noción de una esencia es una abstracción vacía. Locke se inspiró no solo en la revolución científica y en la política inglesa del Siglo XVII, sino también en su propio trabajo como médico. Aprendió el arte como colaborador de T. Sydenham. En conjunto, consideraban que las clasificaciones médicas se debían basar en historias naturales observables de enfermedades, más que en teorías en torno a causas o esencias ocultas (16,17).

El rechazo más filosóficamente importante del esencialismo entre los científicos se halla en la teoría de la evolución de Darwin. Según Darwin, en vez de ser un tipo fijo en el cual cada miembro de una especie comparte la misma esencia, una especie es una población de individuos que varían. De hecho, muchos fenómenos en la naturaleza contradicen nuestras suposiciones esencialistas, incluida la producción de híbridos como tigre/león, legres y tiones (18).

Las taxonomías científicas son dispositivos de simplificación útiles. La información no contenida en una categoría taxonómica es minimizada o ignorada y, por consiguiente, se reduce la variación de la confusión. Al obtener una educación científica básica en química y biología, a los estudiantes se les enseña taxonomías simplificadoras. Tales taxonomías son coherentes con las suposiciones esencialistas preexistentes del estudiante y refuerzan también tales suposiciones. Estas taxonomías simplificadoras más tarde son llevadas a ideales científicos. Cuando se encuentra un dominio como la psiquiatría, las tentativas de taxonomizarla son integradas en este modelo personalizado y las suposiciones esencialistas comienzan a funcionar como un prejuicio cognitivo: un sesgo esencialista. Las características que hacen que todos los casos de una categoría sean lo mismo, se resaltan. El obtener experiencia en un dominio vuelve más notoria la variación dentro de las categorías, pero el impulso del esencialismo en el pensamiento taxonómico sigue siendo difícil de resistir.

UN PUNTO DE VISTA NO ESENCIALISTA DE LAS CLASES NATURALES

En la década de 1970 algunos filósofos comenzaron a aducir que las categorías de especies no debían verse como clases naturales (19,20). Para mantener el concepto de las clases natu-

rales relevantes para taxonomía y especies, R. Boyd extendió sus límites para abarcar una perspectiva no esencialista alternativa, llamada el concepto de grupos de propiedad homeostática (21,22). De acuerdo con esta perspectiva, una clase natural representa una serie de características que ocurren simultáneamente y que de manera fiable se conglomeran juntas debido a procesos causales compartidos, pero no existe una serie de características que deban poseer todos los miembros de la clase natural. Por ejemplo, determinadas estructuras anatómicas, tipo de cuerpo y conductas predictoras forman una conglomeración de propiedad homeostática llamada tigre, en torno a la cual podemos hacer inferencias.

Algunas clases son naturales, en virtud de que son producidas por mecanismos causales que generan similitud (23). Los mecanismos relevantes que mantienen el agrupamiento como un todo pueden ser internos (por ejemplo, un genoma) pero también pueden ser externos (por ejemplo, disponibilidad de parejas). Las variaciones en el proceso causal relevante (un padre león) crearán variaciones en el resultado. En consecuencia, puede haber individuos que están sujetos a unos, pero no a todos los procesos causales habituales, y es indeterminado si se debieran o no considerar miembros de la especie.

Dada la posibilidad de indeterminación en la clasificación de especies, no debiera sorprender que surjan dificultades similares en la clasificación de los trastornos psiquiátricos (24). Por ejemplo, considérese la diferencia entre el duelo intenso y la depresión leve. Aunque conceptualmente podemos distinguir entre los dos, existen casos limítrofes que comparten algunas pero no todas las características de los dos. En la práctica, hacer un diagnóstico diferencial precisa utilizar un criterio. Si el conglomerado es imperfecto debido a la variación en las causas, se necesitan consideraciones de antecedentes adicionales que aporten información a las decisiones diagnósticas. Por ejemplo, un antecedente previo de depresión podría modificar un caso indeterminado en una u otra dirección.

Los casos complicados también contradicen el cuadro esencialista característico. Tales casos pueden manifestar síntomas de la depresión, la ansiedad y los grupos de síntomas somáticos, la gama obsesiva-compulsiva, el dominio del trastorno de la personalidad y en ocasiones la psicosis. Las configuraciones de síntomas para estos casos evolucionan con el tiempo y determinados síntomas aparecen en primer término, y luego retroceden hacia el fondo, a medida que otros síntomas asumen su lugar. Las interacciones entre los síntomas también pueden generar nuevos síntomas en las listas de criterios usuales (25). Considerar una red de síntomas complicada como una serie de trastornos distintos, probablemente es reificar las categorías de ICD y DSM, más de lo que está justificado.

Pese a la disponibilidad de esta perspectiva liberalizada de las clases naturales, es probable que las suposiciones de simplificación del esencialismo continúen sirviendo a ideales a los que se aspira en el pensamiento psiquiátrico. La ambición para clasificar definitivamente cuál trastorno "realmente" tiene un paciente, es más fuerte cuando se activan las suposiciones esencialistas. De hecho, podemos esperar que cada nueva cohorte de estudiantes entra en psiquiatría con sesgos esencialistas (26,27). A medida que se enseña a los estudiantes sobre los pacientes en términos de categorías psiquiátricas, estarán dispuestos a ver las categorías como más invariantes a través de los casos, de lo que realmente pueden

ser, y asignar relevancia extra "metafísica" a las propiedades causales ocultas.

Sin embargo, el modelo de agrupamiento de propiedad homeostática es más coherente con la experiencia clínica y merece promulgarse activamente en la educación psiquiátrica, como una alternativa a nuestro esencialismo instintivo. La tarea es esperanzadora. Los conceptos psicológicos y mentales típicamente están menos sujetos al esencialismo que los conceptos biológicos (28) y las inferencias esencialistas en torno a categorías taxonómicas pueden atenuarse con la experiencia clínica (29). Con atención a estos problemas durante la formación, los profesionales podrían tener menos probabilidades de volverse cínicos sobre la clasificación después que la experiencia clínica vuelve más evidentes las inadecuaciones de las expectativas esencialistas.

CLASES PRÁCTICAS Y DESARROLLO TAXONÓMICO

Los conceptos de clase naturales están respaldados para representar que existen independientemente de nuestras clasificaciones, pero en la aplicación, los conceptos para los trastornos se vuelven sujetos a nuestras metas e intereses. Las metas clínicas de los médicos y los pacientes, las diversas metas científicas de los investigadores, las teorías filosóficas sobre las características de los trastornos, las prioridades de los administradores de servicios de la salud y los analistas de políticas sociales, así como los intereses comerciales, para bien o para mal, todos han desempeñado un papel en la forma en que se desarrollan los constructos para los trastornos psiquiátricos. Nadie consideraría esta situación científicamente ideal, pero la complejidad de los fenómenos psiquiátricos dificulta evitarlo.

Cuando el desarrollo de una clasificación precisa un equilibrio entre suposiciones y metas de fondo competitivas, es mejor considerar los constructos psiquiátricos como clases prácticas. El modelo de agrupamiento de propiedad homeostática reconoce situaciones en las que la clasificación puede ser indeterminada, como excepciones a una regla, pero nos dice poco del rol de las suposiciones y metas de fondo en la selección de las clasificaciones "satisfactorias". En psiquiatría, lo indeterminado es una excepción más que esporádica. Existe en el límite de lo normal y lo anormal, y entre las configuraciones de síntomas que habitualmente se reconocen y un espacio de síntomas interconectados más extenso (30,31). Tal es la inspiración inherente al postulado de que los trastornos psiquiátricos son clases prácticas.

¿Qué han aprendido los filósofos en torno a las clases que debiéramos tomar en cuenta en psiquiatría? H. Putnam ha observado que el plantearse si las clases están hechas por el mundo o hechas por nosotros, es una interrogante demasiado en blanco y negro (32). Como herramientas que utilizamos en nuestro trabajo, los conceptos son lo que Locke llamó el arte de la comprensión humana. Los conceptos para los trastornos psiquiátricos están constituidos por descubrimientos y decisiones. Existe una interacción entre lo que el mundo produce y lo que nos resulta útil observar. El concepto de la clase natural nos orienta a las regularidades en los fenómenos psiquiátricos que existen, independientemente de nuestros deseos o preferencias; son el resultado de procesos causales que los científicos buscan

descubrir. El concepto de clase práctica nos orienta a la variedad de las decisiones que tomamos, a fin de clasificar un mundo indeterminado.

Agradecimiento

El autor agradece a A. Kostko, S. Waterman, S. Steingard y A. Solomon por sus comentarios útiles.

Bibliografía

1. Wakefield JC. The myth of open concepts: Meehl's analysis of construct meaning versus black box essentialism. *Appl Prevent Psychol* 2004;11:77-82.
2. Hyman SE. Diagnosis of mental disorders in light of modern genetics. In: Regier DA, Narrow WE, Kuhl EA et al (eds). *The conceptual evolution of DSM-5*. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2011:3-17.
3. McNally RJ. The ontology of posttraumatic stress disorder: natural kind, social construction, or causal system? *Clin Psychol Sci Pract* 2012;19:220-8.
4. Paris J, Phillips J. *Making the DSM-5: concepts and controversies*. New York: Springer, 2013.
5. Kripke S. *Naming and necessity*. Dordrecht: Reigel, 1972.
6. Hacking I. Natural kinds: rosy dawn, scholastic twilight. *R Inst Philos Suppl* 2007;82:203-39.
7. Cooper R. Natural kinds. In: Fulford KWM, Davies M, Gipps R et al (eds). *The Oxford handbook of philosophy and psychiatry*. Oxford: Oxford University Press, 2013:960-5.
8. Meehl PE. Bootstraps taxometrics: solving the classification problem in psychopathology. *Am Psychol* 1995;50:266-75.
9. Hyman SE. The diagnosis of mental disorders: the problem of reification. *Annu Rev Clin Psychol* 2010;6:155-79.
10. Gelman SA, Hirschfeld LA. How biological is essentialism. In: Medin DL, Atran S (eds). *Folkbiology*. Cambridge: MIT Press, 1999:403-46.
11. Gelman SA. Psychological essentialism in children. *Trends Cogn Sci* 2004;8:404-9.
12. Sobel DM, Yoachim CM, Gopnik A et al. The blicket within: preschoolers' inferences about insides and essences. *J Cogn Devel* 2007;8:159-82.
13. Hume D. *A treatise of human nature*. Oxford: Oxford University Press, 2000/1739.
14. Mill JS. *A system of logic*. Toronto: University of Toronto Press, 1973/1843.
15. Popper K. *Conjectures and refutations: the growth of scientific knowledge*. London: Routledge, 1963.
16. Meynell GG. John Locke and the preface to Thomas Sydenham's *Observationes medicae*. *Med History* 2006;50:93-110.
17. Gaukroger S. *The collapse of modernism and the rise of sensibility*. Oxford: Oxford University Press, 2010.
18. Short RV. An introduction to mammalian interspecific hybrids. *J Heredity* 1997;88:355-7.
19. Ghiselin MT. A radical solution to species problem. *Syst Zool* 1974;23:536-44.
20. Hull DL. Are species really individuals? *Syst Zool* 1976;25:174-91.
21. Boyd R. What realism implies and what it does not. *Dialectica* 1989; 43:5-29.
22. Boyd R. Realism, anti-foundationalism and the enthusiasm for natural kinds. *Philos Stud* 1991;61:127-48.
23. Craver CF. Mechanisms and natural kinds. *Philos Psychol* 2009; 22:575-94.
24. Kendler KS, Zachar P, Craver C. What kinds of things are psychiatric disorders. *Psychol Med* 2011;41:1143-50.
25. Keeley JW, Chmielewski MS, Bagby RM. Interaction effects in comorbid psychopathology. *Compr Psychiatry* 2015;60:35-9.
26. Haslam N, Ernst D. Essentialist beliefs about mental disorders. *J Soc Clin Psychol* 2002;21:628-44.
27. Adriaens PR, De Block A. Why we essentialize mental disorders. *J Med Philos* 2013;38:107-27.
28. Heyman GD, Gelman SA. Beliefs about the origins of human psychological traits. *Dev Psychol* 2000;36:663-78.
29. Ahn W-K, Flanagan EH, Marsh JK et al. Beliefs about essences and the reality of mental disorders. *Psychol Sci* 2006;17:759-66.
30. Zachar P, McNally RJ. Psychiatric classification and the sorites problem: the case of PTSD. In: Keil G, Keuck L, Hauswald R (eds). *Gradualist approaches to health and disease*. Oxford: Oxford University Press (in press).
31. Zachar P. *A metaphysics of psychopathology*. Cambridge: MIT Press, 2014.
32. Putnam H. *Realism with a human face*. Cambridge: Harvard University Press, 1990.

DOI 10.1002/wps.20240

Lo que hemos aprendido del Consorcio de Genómica Psiquiátrica

MICHAEL C. O'DONOVAN

Medical Research Council Centre for Psychiatric Genetics and Genomics, Institute of Psychological Medicine and Clinical Neurosciences, Cardiff University School of Medicine, Cardiff CF24 4HQ, UK

Décadas de investigación en la era previa a la genética molecular establecieron firmemente que los principales trastornos psiquiátricos tienen un grado de herencia moderado a elevado, pero sólo con el surgimiento de la tecnología de genética molecular hace unos 35 años fue posible vislumbrar la identificación de genes patógenos específicos causantes.

En psiquiatría, la oportunidad para sondear la fisiopatología utilizando DNA parecía muy atractiva, dado que los otros enfoques biomédicos se habían frustrado por la complejidad del cerebro, las dificultades para obtener acceso a tejido fresco, y el considerable potencial de contrarrestar las relaciones causales debido a las múltiples consecuencias ambientales y conductuales de los trastornos.

Aunque simple en concepto, transferir la herencia a la fisiopatología ha resultado una tarea ardua. En este artículo se presenta una perspectiva de este proceso, cómo se han superado algunos de los obstáculos y algunas de las implicaciones de los hallazgos actuales. El enfoque es en la investigación del Consorcio para Genómica Psiquiátrica (PGC), cuyas principales repercusiones tienen que ver con la variación genética común, más que con la infrecuente. Esto refleja los datos disponibles más que alguna posición ideológica de que la variación genética infrecuente no sea importante en psiquiatría.

DESDE LA HERENCIA MENDELIANA HASTA LA HERENCIA POLIGÉNICA MULTIFACTORIAL

Los estudios anteriores se basaban en la hipótesis de la transmisión mendeliana, en la que las mutaciones con gran penetrancia son suficientes para producir la enfermedad. Con la excepción de enfermedades neurodegenerativas y algunas formas de autismo, esto resultó un callejón sin salida en psiquiatría. Aunque no se puede descartar la posibilidad de que alelos mendelianos actúen en una pequeña proporción de casos, la mayor parte de las enfermedades psiquiátricas no se adaptan a esta forma de herencia.

Por consiguiente, el enfoque cambió a modelos de umbral oligogénico, poligénico o multifactorial y el concepto de "alelos de susceptibilidad" que sólo aumentan moderadamente la susceptibilidad al trastorno. El grado moderado en que se logró esto finalmente fue puesto en claro por los estudios que utilizaron la tecnología del estudio de asociación de todo el genoma (GWAS), notablemente el del Consorcio para el Control de Casos de Wellcome Trust (1), pero también estudios sobre la esquizofrenia (2) y el trastorno bipolar (3).

Se llegó a la conclusión de que los alelos de riesgo común suelen conferir efectos con oportunidades relativas (OR)

menores de 1,1 y que los tamaños de las muestras necesarios para detectarlos, estaban más allá de los disponibles a grupos individuales, o incluso en consorcios psiquiátricos existentes. Estas consideraciones condujeron a la formación del Consorcio de Asociación de todo el Genoma Psiquiátrico (4), que ahora se conoce como el Consorcio de Genómica Psiquiátrica (PGC).

EL CONSORCIO DE GENÓMICA PSIQUIÁTRICA

El Consorcio de Genómica Psiquiátrica se enfocó inicialmente en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), el autismo, el trastorno bipolar, la depresión mayor y la esquizofrenia, pero ahora se ha expandido para incluir anorexia nerviosa, trastorno obsesivo-compulsivo o síndrome de Tourette, trastorno por estrés postraumático y trastorno por uso de sustancias. Con una membresía dinámica que en la actualidad comprende más de 800 investigadores de 36 países, el PGC activamente recibe con beneplácito investigadores adicionales (véase <http://pgc.unc.edu>).

Desde la perspectiva de los resultados significativos de todo el genoma, la esquizofrenia es la que ha tenido mayor éxito (5), seguida del trastorno bipolar (6). El ADHD, el trastorno maniaco-depresivo y el trastorno de la gama del autismo (ASD) todavía se hallan en sus bloques iniciales, pero estudios realizados por el PGC (y otros) han demostrado que los alelos de riesgo común de hecho contribuyen a estos trastornos (7,8) y el éxito posiblemente refleje los tamaños de muestras relativas estudiados.

La repercusión de las cifras está clara. En 2011, con una muestra de descubrimiento de la esquizofrenia de 9354 casos, el PGC informó sólo cinco hallazgos nuevos (9), y sin embargo, dentro de tres años, datos provenientes de casi 35.500 casos dieron lugar a 128 asociaciones genéticas independientes (5). En general, el patrón fue el de un mínimo avance hasta que se alcanzó el umbral del descubrimiento de casi 13.000 casos, después de lo cual, la tasa de nuevos hallazgos aumentó rápidamente en casi cuatro asociaciones independientes por 1000 casos nuevos.

Los tamaños de muestra publicados para los otros fenotipos de PGC fundadores todavía están por debajo del punto de descubrimiento para la esquizofrenia (para el ADHD y ASD, menos de 5000 casos; para el trastorno depresivo mayor, menos de 10.000), pero inspirados por la esquizofrenia, se contará con muestras equivalentes (o más extensas) en el siguiente par de años.

Hasta ahora, las diferencias desconocidas en las estructuras genéticas entre los trastornos pueden significar que tanto el

umbral de descubrimiento como el cociente subsiguiente del descubrimiento al tamaño de la muestra, pueden ser diferentes entre los trastornos. En concreto, para el trastorno depresivo mayor, los hallazgos iniciales señalan que la varianza de la población que contribuyó cada alelo individual puede ser muy pequeña y que pueden necesitarse enfoques alternativos para definir fenotipos más homogéneos y heredables (10).

PLEOTROPISMO

El pleotropismo denota la influencia de una variante genética sobre fenotipos múltiples aparentemente no relacionados. Este fenómeno observado en estudios previos a los GWAS del PGC (2,11) se ha explorado más completamente mediante el PGC. Utilizando métodos nuevos que permiten estimar patrones de alelos compartidos entre los trastornos a un nivel de todo el genoma, y el grado de susceptibilidad genética compartida que se va a cuantificar, el Grupo de Trastornos Cruzados del PGC informó implicaciones considerables entre alelos comunes que influyen en el riesgo de esquizofrenia y trastorno bipolar y entre los que influyen en el riesgo de trastorno depresivo mayor y esquizofrenia, trastorno bipolar por separado y, el más sorprendente de todos, ADHD (7).

Estos hallazgos complementan los estudios de la variación genética infrecuente que muestra que las mutaciones raras idénticas pueden incrementar el riesgo de esquizofrenia, ASD, discapacidad intelectual y ADHD (12,13). Por otra parte, el estudio reciente del PGC sobre la esquizofrenia (5) reveló que los loci definidos por las asociaciones alélicas comunes eran enriquecidos para los genes portadores de mutaciones infrecuentes en la discapacidad intelectual y el autismo.

En consecuencia, los efectos pleótropos en psiquiatría parece ser más la regla que la excepción. Una perspectiva alternativa es que el pleotropismo aparente simplemente refleja deficiencias en la validez fisiopatológica de nuestro sistema de clasificación y que los estados fenomenológicos distintivos enumerados en el diagnóstico categórico no definen los trastornos fisiopatológicos debilitados (véase 14).

En conjunto con los hallazgos análogos en investigación genética, el pleotropismo ha proporcionado gran parte del ímpetu para las recomendaciones de investigación psiquiátrica, a fin de lograr más que sólo categorías diagnósticas y considerar medidas alternativas como los dominios de la psicopatología u otras características no clínicas (por ejemplo, medidas cognitivas) que podrían cartografiar mejor nuestra biología subyacente (14).

FISIOPATOLOGÍA Y TERAPÉUTICA

La genética todavía no alcanza a esclarecer aspectos de los mecanismos de la enfermedad. Aunque cada una de las 128 asociaciones genéticas independientes en la esquizofrenia tiene el potencial de generar el esclarecimiento de aspectos del trastorno, para lograr esto es necesario que las asociaciones se vinculen a cambios en la función de genes específicos, un paso que todavía no se ha puesto en práctica de manera inequívoca para alguna asociación variante común. No obstante, están surgiendo algunas claves generales sobre la biología relacionada

con el trastorno, sobre todo cuando se considera el trabajo de variantes comunes del PGC, junto con hallazgos derivados de estudios de la variación genética infrecuente.

En el nivel más general, las asociaciones de la esquizofrenia se enriquecen con elementos que regulan la expresión de genes en el cerebro y posiblemente los tejidos inmunitarios (5). En un sentido, es trivial que la esquizofrenia esté surgiendo como (en gran parte) un trastorno cerebral, pero en el contexto de las opiniones históricamente tan polarizadas en torno a sus orígenes, tales hallazgos empíricos son importantes. Más en concreto, cada vez hay más pruebas de que las asociaciones con variantes comunes (5) e infrecuentes (15-17) en la esquizofrenia, muestran una tendencia a converger en las proteínas de codificación de genes funcionalmente relacionadas, por ejemplo, los múltiples canales del calcio y complejos de proteínas postsinápticas de las sinapsis glutamatérgicas, que comprenden los receptores de NMDA, AMPA y metabótopos.

En otros trastornos, los datos son escasos y los patrones son menos claros. No obstante, en el trastorno bipolar como en la esquizofrenia, los hallazgos apuntan a la alteración de la función en los canales del calcio (6). Los estudios del PGC que aprovechan la correlación genética entre la esquizofrenia, el trastorno depresivo mayor y el trastorno bipolar, señalan además una intervención compartida de estos trastornos para los genes implicados en la metilación de histona, un proceso que interviene en la regulación de expresión de genes y en las vías inmunitarias (18).

Estos y otros hallazgos finalmente están permitiendo el desarrollo de nuevos modelos moleculares de la fisiopatología psiquiátrica basados, por ejemplo, en la plasticidad sináptica (19). Los modelos son burdos y aún se han de evaluar experimentalmente, y si reflejan aspectos de la fisiopatología, es improbable que representen toda la situación. No obstante, los hallazgos señalan que la adquisición continuada de datos genéticos esclarecerá cada vez más aspectos de nuevos mecanismos de la enfermedad y al hacerlo, nuevas opciones terapéuticas.

Este viaje es un largo trayecto, pero se ha aducido (20) que las asociaciones en los genes que abarcan la esquizofrenia que codifica el receptor D2 de dopamina (la diana de todos los fármacos antipsicóticos eficaces conocidos) y una serie de receptores de glutamato (dianas existentes de interés entre las compañías farmacéuticas) señalan que otros genes dentro de las regiones relacionadas con GWAS pueden brindar dianas rápidas para desarrollar tratamientos. Un ejemplo es el interés emergente en la aplicación de los bloqueadores de los canales del calcio en el trastorno bipolar.

PERFILES DE RIESGO Y ESTRATIFICACIÓN DE PACIENTES

Utilizando los enfoques introducidos por el Consorcio Internacional de Esquizofrenia (11), en el estudio más reciente del PGC (5) se calculó que en la esquizofrenia una puntuación combinada del perfil de riesgo genético derivada de todos los alelos independientes nominalmente significativos ($p < 0,05$) capta cerca de siete por ciento de la susceptibilidad total al trastorno en personas de ascendencia europea, aunque un poco menos en personas de ascendencia no europea. Considerado desde la perspectiva de la magnitud del efecto, los que se

encuentran en el decil superior de las puntuaciones de perfil de riesgo tuvieron aproximadamente un incremento de 4,5 tantos en el riesgo que el promedio. Este grado de predicción del riesgo no es clínicamente útil, pero ya que los estudios más extensos captan más varianza genética, y las calificaciones del perfil de riesgo tal vez se combinan con otras formas de datos, esto puede volverse realidad en un futuro.

Más allá de la predicción del riesgo, las posibles aplicaciones para el empleo de las puntuaciones del perfil de riesgo para estratificar a los pacientes son extensas. A manera de ilustración, se están realizando estudios para evaluar la posibilidad de que las puntuaciones de perfil de alto riesgo podrían pronosticar la cronicidad o la resistencia al tratamiento y la necesidad de la introducción temprana de la clozapina.

La disponibilidad de las puntuaciones del perfil de riesgo representa un marcador de susceptibilidad de riesgo y también proporcionan una herramienta de investigación nueva y que cada vez se utiliza de forma más general. Las aplicaciones comprenden la selección de individuos con base en estas calificaciones, más que en su categoría patológica, para investigar las bases neurobiológicas de la susceptibilidad a la esquizofrenia. Por otra parte, investigadores con una perspectiva del desarrollo han iniciado estudios epidemiológicos de niños, con el propósito de identificar las correlaciones cognitivas y conductuales del riesgo genético que anteceden a los trastornos clínicos, y pueden incluso servir de mediadores del vínculo entre el riesgo y el trastorno y ser susceptibles de intervención terapéutica.

CONCLUSIONES

En los últimos años ha habido considerables avances en genética psiquiátrica y en el campo de la variación genética común, el PGC es ahora la principal fuerza impulsora. Además de la financiación, el éxito futuro depende decisivamente de la donación continuada de muestras biológicas de individuos (casi medio millón se han realizado hasta ahora) y en la disponibilidad de más investigadores, para contribuir a lo que a menudo es el trabajo de adquisición de datos de su vida, con frecuencia ante una percepción de riesgo para el propio interés.

Si esto continúa, dado el alcance global creciente y la membresía y base de muestra en expansión, hay motivos para esperar que el avance en la esquizofrenia se acelere y que el impulso logrado por este trastorno se transmita a toda la gama de los trastornos psiquiátricos. Al hacerlo, esperamos que la disciplina justifique la fe que los pioneros en genética le adjudicaron para esclarecer aspectos fundamentales sobre la etiología que sirvan de impulso para acelerar la fase de investigación mecanicista que denota el avance en otros campos de la medicina, y por tanto, pueda transformar el pronóstico para los pacientes con estos trastornos.

Agradecimientos

El autor es financiado por becas del Centro (G0800509) y el Programa (G0801418) del Consejo de Investigación Médica (MRC) y el Séptimo Programa Modelo de la Comunidad Europea (FP7/2007-2013) bajo el acuerdo de beca número 279227.

Bibliografía

1. Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007;447:661-78.
2. O'Donovan MC, Craddock N, Norton N et al. Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. *Nat Genet* 2008;40:1053-5.
3. Ferreira MA, O'Donovan MC, Meng YA et al. Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nat Genet* 2008;40:1056-8.
4. Sullivan PF. The psychiatric GWAS consortium: big science comes to psychiatry. *Neuron* 2010;68:182-6.
5. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014;511:421-7.
6. Psychiatric GWAS Consortium Bipolar Disorder Working Group. Large-scale genome-wide association analysis of bipolar disorder identifies a new susceptibility locus near ODZ4. *Nat Genet* 2011;43:977-83.
7. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nat Genet* 2013;45:984-94.
8. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *Lancet* 2013;381:1371-9.
9. Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study (GWAS) Consortium. Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. *Nat Genet* 2011;43:969-76.
10. Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric GWAS Consortium. A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Mol Psychiatry* 2013;18:497-511.
11. International Schizophrenia Consortium. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature* 2009;460:748-52.
12. Kirov G, Rees E, Walters JT et al. The penetrance of copy number variations for schizophrenia and developmental delay. *Biol Psychiatry* 2014;75:378-85.
13. Malhotra D, Sebat J. CNVs: harbingers of a rare variant revolution in psychiatric genetics. *Cell* 2012;148:1223-41.
14. Owen MJ. New approaches to psychiatric diagnostic classification. *Neuron* 2014;84:564-71.
15. Kirov G, Pocklington AJ, Holmans P et al. De novo CNV analysis implicates specific abnormalities of postsynaptic signalling complexes in the pathogenesis of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2012;17:142-53.
16. Fromer M, Pocklington AJ, Kavanagh DH et al. De novo mutations in schizophrenia implicate synaptic networks. *Nature* 2014;506:179-84.
17. Purcell SM, Moran JL, Fromer M et al. A polygenic burden of rare disruptive mutations in schizophrenia. *Nature* 2014;506:185-90.
18. Network and Pathway Analysis Subgroup of Psychiatric Genomics Consortium. Psychiatric genome-wide association study analyses implicate neuronal, immune and histone pathways. *Nat Neurosci* 2015;18:199-209.
19. Hall J, Trent S, Thomas KL et al. Genetic risk for schizophrenia: convergence on synaptic pathways involved in plasticity. *Biol Psychiatry* 2015;77:52-8.
20. Lencz T, Malhotra AK. Targeting the schizophrenia genome: a fast track strategy from GWAS to clinic. *Mol Psychiatry* 2015;20:820-6.

DOI 10.1002/wps.20270

Antidepresivos frente a placebo en la depresión mayor: una perspectiva general

ARIF KHAN^{1,2}, WALTER A. BROWN³

¹Northwest Clinical Research Center, Bellevue, WA, USA; ²Department of Psychiatry and Behavioral Science, Duke University School of Medicine, Durham, NC, USA; ³Department of Psychiatry and Human Behavior, Brown University, Providence, RI, USA

Aunque los primeros estudios sobre los antidepresivos que incluyeron a pacientes graves y hospitalizados mostraron considerables diferencias entre fármacos y placebos, estas diferencias robustas no han persistido en los estudios realizados durante el último par de décadas, sean patrocinados por las compañías farmacéuticas o por organizaciones no lucrativas. Esta disminución de la diferencia entre fármaco y placebo se ha atribuido a una serie de cambios en la ejecución de los estudios clínicos. En primer lugar, el advenimiento del DSM-III y la ampliación de la definición de la depresión mayor han conducido a la inclusión de pacientes leve a moderadamente graves en los estudios sobre los antidepresivos. Estos pacientes pueden experimentar una magnitud más pequeña de diferencias entre antidepresivo y placebo. En segundo lugar, los organismos reguladores del desarrollo de fármacos, como la Food and Drug Administration de los Estados Unidos y la Agencia Europea para Medicamentos, han tenido un rol importante, aunque no bien apreciado, en determinar cómo se diseñan y se realizan los estudios clínicos modernos sobre los antidepresivos. Sus inquietudes en torno a posibles resultados positivos falsos han dado lugar a diseños de estudios que son deficientes, difíciles de realizar y complicados de analizar. Las tentativas de mejorar el diseño y la selección de pacientes para los estudios de los antidepresivos no han generado los resultados esperados. Hasta ahora, los estudios clínicos sobre los antidepresivos tienen una magnitud de efecto de 0,30, la cual, aunque es similar a los efectos de los tratamientos de muchas otras enfermedades crónicas, como la hipertensión, el asma y la diabetes, no es tan impresionante.

Palabras clave: Depresión mayor, antidepresivos, placebo, estudios clínicos, sesgo de expectativa, organismos reguladores del desarrollo de fármacos.

(*World Psychiatry* 2015;14:294–300)

Hace veinte años considerábamos que los antidepresivos funcionaban en 70% de los pacientes deprimidos y el placebo en 30% de ellos, según lo señaló el Departamento de Servicios de Salud y Humanos en Estados Unidos, en su informe sobre el tratamiento de la depresión mayor (1). Sin embargo, esta noción ha experimentado una revisión importante en las últimas dos décadas.

El estudio original de Kuhn, que describe los efectos terapéuticos de la imipramina se basó en cuadros clínicos (2). Como es el caso de la mayoría de los trastornos, resultó evidente aún en este primer estudio que no todos los pacientes deprimidos respondían al nuevo fármaco. Kuhn señaló que los pacientes con depresión endógena o vital tenían más probabilidades de responder.

Un considerable cuerpo de investigación exploró después cuáles pacientes deprimidos respondían a algunos antidepresivos como la imipramina y la fenelzina, en comparación con la electroterapia convulsiva (ECT) (por ejemplo, 3). Como parte de este avance, surgió la necesidad de cuantificar el síndrome depresivo y pioneros como M. Hamilton diseñaron escalas para la evaluación de la depresión (4).

En estados Unidos, Klerman y Cole efectuaron un análisis detallado de estu-

dios en que se evaluaba la eficacia de la imipramina (5). En congruencia con los hallazgos de Kuhn, informaron que los pacientes hospitalizados deprimidos con un patrón melancólico de síntomas, tenían más probabilidades de responder al fármaco. Gran parte de los conocimientos en torno a la magnitud de la respuesta al antidepresivo y al placebo se basó en estos estudios clínicos iniciales sobre los antidepresivos tricíclicos y estos datos funcionaron bien hasta principios de la década de 1990 (6).

Sin embargo, en las décadas de 1970 y 1980 ocurrieron varios cambios importantes en psiquiatría. El más importante fue el advenimiento del DSM-III. Utilizando un enfoque atóxico, este sistema diagnóstico minimizó las diferencias entre los subtipos de depresión y conceptuó un síndrome amplio llamado trastorno depresivo mayor, caracterizado por uno o múltiples accesos recidivantes, llamados episodios depresivos mayores. Tal diagnóstico "uniforme" ahora incluía a millones de pacientes y se convirtió en una diana atractiva para la industria farmacéutica. En consecuencia, la American Psychiatric Association, patrocinadora del DSM-III, sin intención, expandió el mercado para los antidepresivos.

No es de sorprender que se desarrollasen una gran cantidad de nuevos fár-

macos y que casi todos los estudios sobre los nuevos compuestos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRI), incluyesen a pacientes deprimidos que cumplían los criterios genéricos del DSM-III para el "episodio depresivo mayor". Se hicieron algunos intentos de alistar en estudios antidepresivos a los subtipos de pacientes "endógenos" o "melancólicos" más característicos. Sin embargo, estas tentativas por lo general no eran del todo convincentes y no siempre se siguieron estrictamente los criterios.

Así que cuando consultamos los datos de dominio público de los archivos de la U.S. Food and Drug Administration (FDA) para los antidepresivos aprobados entre 1985 y 1997 (7), rápidamente resultó evidente que muchas de las suposiciones sobre la potencia relativa de los antidepresivos en comparación con placebo no estaban basadas en datos de estudios contemporáneos, sino en la era previa. En concreto, resultó evidente que la magnitud de la reducción de los síntomas fue de casi un 40% con los antidepresivos y de casi un 30% con el placebo.

Los estudios de dominio público de la U.S. FDA utilizaron la reducción de

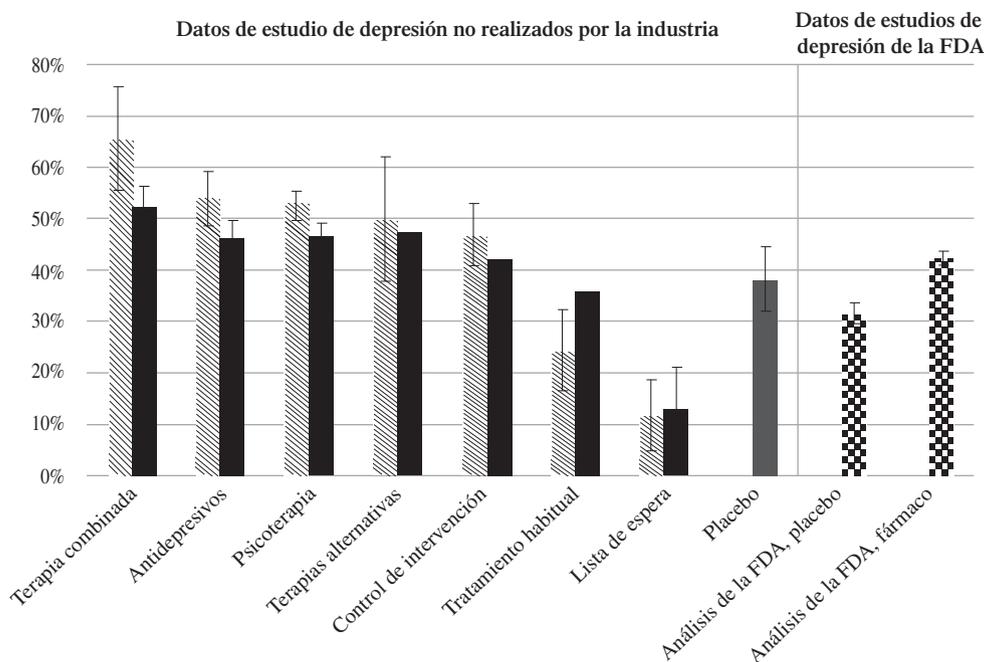


Figura 1. Media de porcentaje de reducción de síntomas en grupos de tratamiento sin enmascaramiento y con enmascaramiento de estudios publicados sobre la depresión que compararon datos de estudios de detección para registro preliminar según lo informó la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos (adaptado de 13). Las barras ralladas representan grupos de estudio sin enmascaramiento; las barras negras representan grupos de estudio con enmascaramiento. La barra gris representa datos de estudios publicados no para registro; las barras cuadriculadas representan datos de los estudios de registro preliminares. La media del porcentaje de reducción de síntomas fue ponderada por el número de pacientes asignados. Las barras de error representan intervalos de confianza del 95%.

los síntomas como una medida de mejoría y no incluyeron las tasas de respuesta terapéutica. Aun con esta desventaja, no obstante, resultó evidente que la noción habitual de la respuesta de un 70% a los antidepresivos, en el mejor de los casos representaba una sobreestimación.

No es de sorprender que Walsh et al (8) también observasen que la magnitud de la reducción de los síntomas con placebo había estado aumentando en las últimas tres décadas, con base en un análisis de los estudios clínicos sobre antidepresivos que se habían publicado. Esta publicación instó a considerable atención y conjeturas por una serie de investigadores.

Los estudios clínicos controlados con placebo no sólo cuestionaron la eficacia de los antidepresivos modernos, sino también lo hicieron los estudios basados en el modelo de ejercicio clínico que no incluía placebo. Un experimento en torno a la eficacia de los antidepresivos, iniciado por J. Rush en Texas, se convirtió en una iniciativa nacional a gran escala, respaldada por U.S. National Institute of Mental Health, conocida como Proyecto Alternativas de Tratamiento

Secuenciado para Aliviar la Depresión (STAR*D) (9). Este proyecto demostró que los antidepresivos como citalopram, daban por resultado una respuesta terapéutica en solo cerca de cuatro de cada 10 pacientes ambulatorios deprimidos.

Estas dificultades para las suposiciones en torno a la eficacia de los antidepresivos generaron un escrutinio estrecho de datos de estudios clínicos proporcionados por las compañías farmacéuticas, ya que el desarrollo, la manufactura y la comercialización de antidepresivos, es desde luego una aventura comercial. En concreto, se plantearon críticas por parte de académicos y público en general en cuanto a la integridad de los datos clínicos de antidepresivos generados por la industria (por ejemplo, 10,11).

Como una reacción, los editores de JAMA Networks se rehusaron a aceptar análisis de datos obtenidos por las compañías farmacéuticas (12). De hecho, insistieron en que sólo considerarían los artículos de la industria para publicación, si los datos del estudio clínico original eran analizados independientemente por estadísticos académicos no afiliados a la industria.

LA REPERCUSIÓN DEL SESGO DE EXPECTATIVA

Dada tal situación enconada con conflictos potenciales, comparamos datos de estudios clínicos sobre la depresión de fuentes derivadas no de la industria farmacéutica con datos clínicos sobre los antidepresivos de fuentes derivadas del Acta de Libertad de Información de la FDA (FOIA). En este análisis, evaluamos la magnitud de la reducción de los síntomas con todos los tratamientos de la depresión reconocidos, así como sus controles activos o pasivos, incluido el placebo (13).

Esta serie bastante compleja de datos, ilustrada en la figura 1, contiene varios hallazgos significativos. En el lado izquierdo de la figura (con barras ralladas, barras negras, barras grises) están los datos de fuentes no derivadas de las compañías farmacéuticas y en el lado derecho (barras cuadriculadas), aparecen los datos basados en los informes de la FDA. La magnitud de la reducción de los síntomas con un comprimido de placebo es mayor en los estudios sobre la depresión no derivados de la industria farmacéutica (barra gris), en

comparación con los estudios de registro preliminar (barra cuadrículada).

Resulta aún más interesante el patrón de respuesta entre los estudios a doble o a triple ciego sobre la depresión no realizados por la industria farmacéutica. Las barras ralladas indican la magnitud de la reducción del síntoma depresivo en los estudios en los que los investigadores y su personal tenían en cuenta el diseño y las expectativas del estudio. Las barras negras indican la magnitud de la reducción de los síntomas, cuando los investigadores y los evaluadores tuvieron "enmascaramiento" para el diseño y ejecución del estudio.

Claramente, el sesgo de investigador y de evaluador influye en la magnitud de la reducción de los síntomas con todos los tratamientos, independientemente de que sean tratamientos aprobados, controles activos, controles pasivos, tratamientos simulados, tratamiento habitual, lista de espera o placebo.

Por ejemplo, la magnitud de la reducción de los síntomas en las que era conocido el diseño de los estudios por investigadores y evaluadores (barras ralladas) se apegaba al patrón de las expectativas aceptadas. La farmacoterapia y la psicoterapia combinadas tuvieron los mejores resultados, seguidos de sólo los antidepresivos, formas conocidas de psicoterapia (por ejemplo, psicoterapia cognitiva conductual), terapias alternativas como acupuntura o ejercicio, controles de intervención (por ejemplo, acupuntura simulada, psicoterapia de control como sesiones educativas) y placebo. No fue sorprendente que el "tratamiento habitual" tuviese peores resultados que el placebo, y la lista de espera tuvo la mejora más pequeña.

Por otra parte, el patrón fue muy diferente cuando los investigadores y su personal tuvieron enmascaramiento con respecto al diseño y la ejecución de los estudios. En estas circunstancias, la reducción de los síntomas con cada tratamiento tuvo una magnitud más pequeña y las diferencias entre los diversos tratamientos y testigos también fueron más pequeños. Los pacientes deprimidos asignados a todos los tratamientos (activos o control) — antidepresivos, psicoterapia, acupuntura, ejercicio, acupuntura simulada, psicoterapia simulada y "tratamiento habitual" — experimentaron una reducción de los síntomas, que fue equivalente a la observada con placebo. En otras

palabras, cuando el nivel del enmascaramiento fue alto y resultó difícil para los investigadores, su personal y para los pacientes deprimidos adivinar la asignación de tratamiento, las diferencias entre estos tratamientos, los controles y el placebo resultaron muy pequeños.

Para dos de los paradigmas de tratamiento, es difícil el enmascaramiento tanto de los profesionales clínicos como de pacientes por completo. Uno de estos paradigmas es la farmacoterapia y la psicoterapia combinadas y el otro es la lista de espera. No es de sorprender que la magnitud de la reducción de los síntomas en comparación con placebo fuese significativamente diferente utilizando estos dos paradigmas. La farmacoterapia y la psicoterapia combinadas mostraron una respuesta al tratamiento superior, en comparación con placebo y la lista de espera, una respuesta al tratamiento inferior que al placebo. En términos simples, los profesionales clínicos y los pacientes deprimidos continuaron cumpliendo las expectativas de cada tratamiento, con base en suposiciones previas.

El efecto del sesgo de expectativa está bien ilustrado por otros datos experimentales. Sinyor et al (14) informaron que si no había control con placebo en un estudio con antidepresivos que comparase dos compuestos farmacológicos la magnitud de la reducción de los síntomas sería del 65,7%. Si el estudio incluyese dos fármacos antidepresivos y un grupo con placebo (riesgo de exposición al placebo del 33%), la magnitud de la reducción de los síntomas con los antidepresivos sería un 57,7%, en tanto que con placebo, sería de un 44,6%. Si el estudio sobre antidepresivos incluía un grupo con antidepresivo y un grupo con placebo (riesgo de exposición al placebo de un 50%), la magnitud de la reducción de los síntomas con antidepresivo sería del 51,7% y la obtenida con placebo sería de un 34,3%.

En resumen, el efecto terapéutico evidente de los antidepresivos está relacionado con el riesgo de exposición al placebo, cuando esto lo saben los profesionales clínicos y los pacientes deprimidos, con base en el formulario para consentimiento. Si se disminuye el riesgo de la exposición al placebo, entonces es mayor el efecto terapéutico evidente con los antidepresivos y el placebo.

Esos datos derivados de estudios clínicos sobre los antidepresivos son apli-

cables al ejercicio clínico. En primer lugar y más importante, es decisivo señalar que los pacientes con depresión leve a moderada son propensos a los efectos terapéuticos inespecíficos. Los comentarios hechos por Brown (15) en relación con la experiencia de pacientes asignados al placebo son pertinentes. Señala: "La cápsula que reciben es farmacológicamente inerte pero difícilmente inerte por lo que respecta a su valor simbólico y su potencia como un estímulo condicionado. Además, los pacientes tratados con placebo reciben todos los componentes de la situación de tratamiento comunes a cualquier tratamiento, es decir, una evaluación detallada, una explicación del trastorno; un terapeuta experto; un tratamiento plausible; un compromiso del terapeuta, entusiasmo y posible respeto; una oportunidad para verbalizar su aflicción".

De hecho, Frank ha aducido que estos elementos de la situación del tratamiento son los componentes activos de todas las psicoterapias (16). Puesto que los estudios clínicos sobre los antidepresivos implican evaluaciones considerables, visitas prolongadas, muchos expertos y "nuevos y exóticos tratamientos", no es sorprendente que en tales circunstancias las diferencias entre los tratamientos activos y los inactivos, incluidos la acupuntura simulada y el placebo, sean pequeñas en el mejor de los casos.

Aunque se ha prestado considerable atención a la magnitud de la respuesta placebo en la depresión y las pequeñas diferencias entre antidepresivo y placebo, no es específico de los trastornos depresivos. Las enfermedades que son crónicas tienen una evaluación fluctuante y que conllevan ansiedad subjetiva son propensas a una respuesta placebo. Los siguientes son algunos trastornos que muestran el mismo patrón que la depresión.

Entre los pacientes con síndrome de intestino irritable, la respuesta al tratamiento ocurre en un 56% de los casos, en tanto que la tasa de respuesta al placebo es de un 46% (17). Treinta y seis por ciento de los pacientes con colitis ulcerosa experimentan una respuesta terapéutica con ácido 5-aminosalicílico, en tanto que la tasa de respuesta en los que se asignan placebo es de un 20% (18).

Se observó una respuesta terapéutica a uno de seis diferentes compuestos antihipertensivos en un 58% de los pacientes

con hipertensión, en tanto que la tasa de respuesta con placebo fue de un 30% (19). La magnitud del cambio en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo fue de 7% con broncodilatadores, en comparación con un 4% con placebo (20).

En los pacientes con artrosis, la frecuencia de la respuesta terapéutica medida después del lavado y el desbridamiento artroscópico es más baja que con los procedimientos simulados (21). Los pacientes con enfermedad de Parkinson también son propensos a la respuesta placebo: la remisión de los síntomas con selegilina es del 12%, en tanto que con placebo es de un 10% (22).

Por último, los tratamientos somáticos no farmacológicos para la depresión como la ECT y la estimulación del nervio vagal (VNS), bajo condiciones de estudios clínicos controlados, también mostraron el mismo patrón. Por ejemplo, la ECT simulada puede originar que un 30% de los pacientes con depresión grave experimenten un efecto terapéutico (23). Asimismo, el implante de un marcapaso de VNS "inactivo" da lugar a una respuesta al tratamiento del 2%, en tanto que la tasa de respuesta a la VNS "activa" es del 15% en los pacientes con depresión crónica y resistente al tratamiento (24).

Estos datos claramente señalan que una gran magnitud de la respuesta al placebo no es específica en los pacientes deprimidos, sino inherente a un paradigma experimental. Hace 30 años, Quitkin et al (25) observaron que la respuesta al placebo tiene un inicio temprano y una evolución fluctuante, y se asumió que los pacientes deprimidos que responden al placebo experimentan recaídas rápidas de nuevo hacia la depresión. Sin embargo, ahora hay evidencia de que una vez que los pacientes responden al placebo, se mantienen bien durante un periodo considerable.

En una muestra selecta de nueve estudios antidepresivos, los pacientes deprimidos que respondieron al antidepresivo en fase de investigación o placebo durante el estudio a doble ciego, continuaron con la misma asignación del tratamiento durante seis meses o más (26). Setenta y nueve por ciento (333/420) de los pacientes deprimidos asignados a placebo no experimentaron recaídas, en comparación con un 93% (1074/1154) de los pacientes deprimidos

asignados a antidepresivos. En otras palabras, cuatro de cada cinco pacientes deprimidos que mejoraron con placebo permanecieron bien sin recaídas durante seis meses o más.

Mayberg et al (27) observaron que la mejoría clínica con fluoxetina o placebo se relacionó con incrementos del metabolismo cerebral de la glucosa en pacientes deprimidos. Tal base biológica potencial para la respuesta al placebo está respaldada además con estudios similares en pacientes con dolor o enfermedad de Parkinson (28).

En resumen, los pacientes deprimidos son propensos a los efectos inespecíficos del tratamiento, sobre todo cuando reciben placebo. Las expectativas tanto de los pacientes como de los profesionales clínicos, desempeñan un rol importante en la magnitud de los efectos del tratamiento en los estudios clínicos sobre la depresión. Una vez establecida, la respuesta al placebo tiende a persistir y son suficientes los datos que indican que esto conlleva cambios en el metabolismo cerebral de la glucosa.

LA REPERCUSIÓN DE LAS DECISIONES REGULADORAS

Las decisiones de la FDA han influido considerablemente en lo que ha ocurrido con el diseño y la ejecución de los estudios de los antidepresivos en las últimas tres décadas. Es importante señalar que algunas de estas decisiones fueron tomadas por las autoridades, basadas en su evaluación de los conocimientos y el sentido común prevalecientes. Su última tentativa fue tranquilizarse a ellos mismos y al público, asegurándose de que las compañías farmacéuticas deben demostrar que su antidepresivo es invariablemente superior al placebo, antes de aprobar el fármaco para su comercialización. Esto es parte del mandato en salud pública, que está haciendo cumplir la FDA.

Aunque muchas de estas decisiones reglamentarias tienen una repercusión importante sobre el diseño, la ejecución y la interpretación de estudios clínicos con antidepresivos, no está bien dilucidado este hecho. Como una ilustración, aunque el concepto de la respuesta terapéutica es fácil de captar, el personal de la FDA nunca ha aceptado que éste sea un método válido. De hecho, el recuento del número de pacientes deprimidos que

respondieron frente a los que no respondieron, fue abandonado por la FDA tras la aprobación del antidepresivo amitriptilina (29).

La justificación es la siguiente. Una sola medida puede enfocarse en factores que no están relacionados con el trastorno específico. Por ejemplo, los opiáceos pueden producir una sensación de bienestar y "ser terapéuticos" a nivel general para los pacientes con tumores malignos, pero tienen escaso o ningún efecto sobre la propia enfermedad. Por consiguiente, el documentar el efecto de un fármaco sobre un trastorno como la depresión, según lo define el conocimiento prevaleciente (en este caso el del DSM-III), precisa una mejora sintomática, más que una sensación general de bienestar.

De ahí que la FDA ha considerado escalas de calificación como la Escala de Hamilton para la Evaluación de la Depresión (HAM-D) (4) o la Escala de Montgomery-Asberg para la evaluación de la depresión (MADRS) (30) como marcadores sustitutos para indicar una mejora sintomática para la depresión clínica. Resulta interesante que la FDA haya aceptado que la calificación total en estas escalas (que conducen a una sola cifra) sea un método válido para evaluar la mejoría.

No es de sorprender que la variabilidad producida en un estudio clínico de antidepresivos, inherentemente esté influida por esta decisión clave. En concreto, la puntuación de la Impresión Clínica Global (CGI), sólo puede ser de entre uno y siete, un rango bastante estrecho, en tanto que la puntuación total máxima para HAM-D puede ser de hasta 54 y tan baja como de cero, en tanto que la calificación total máxima para la MADRS puede ser hasta de 60 y ser tan baja como de cero. El personal de la FDA ha considerado esta dispersión potencial como una ventaja para reducir las probabilidades de un resultado positivo falso. Sin embargo, no es de sorprender que el empleo de CGI casi siempre conduzca a una mejor separación entre el antidepresivo y el placebo.

Además de utilizar este método de resultados conservador, la FDA también adopta criterios muy estrictos para los análisis de datos. El personal de la FDA ha considerado la última observación considerada (LOCF) como método de análisis óptimo. En este modelo, si el paciente deprimido deja de participar en

un estudio, la última puntuación total conocida de las escalas HAM-D o MADRS se reproducen durante el resto de los puntos de medición. Dado que el inicio de la respuesta al placebo ocurre en una etapa temprana (31) y la respuesta a los antidepresivos ocurre más tarde, esto actúa minimizando las diferencias entre el antidepresivo y el placebo.

La FDA recientemente ha aceptado el concepto del análisis de medida repetida del modelo de efectos mixtos (MMRM), que consiste en sustituir datos faltantes con un modelo estadístico computacional basado en el patrón global y en las medidas de resultado. Aunque este método puede ser mejor que el LOCF (aún no demostrado), todavía se pierde en los conceptos estadísticos y no se transfiere fácilmente para la interpretación, y sin duda, no está diseñado para favorecer el resultado con antidepresivos.

Para complicar más las cosas, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) utiliza modelos alternativos en la evaluación de nuevos antidepresivos. Por ejemplo, exige un modelo de prevención de recaídas, en el cual los pacientes deprimidos son tratados con el nuevo antidepresivo y sólo los que responden al mismo son distribuidos de manera aleatoria en un paradigma experimental. De una manera a doble ciego, a un segmento de los que responden se le sigue asignando al nuevo antidepresivo y a otro segmento al placebo. A los pacientes deprimidos se les efectúa seguimiento durante aproximadamente seis meses y las cifras de pacientes que recaen con otro episodio depresivo atestiguan la eficacia del nuevo antidepresivo en comparación con placebo. Por regla, las diferencias entre los dos grupos son mayores que en los modelos de diseño paralelo agudo. Por ejemplo, Geddes et al (32) demostraron que las tasas de recaídas utilizando este modelo era de un 41% para los pacientes deprimidos designados a placebo, en comparación con un 18% para los asignados a antidepresivos.

La FDA no acepta tales modelos para probar un nuevo antidepresivo y por tanto las compañías farmacéuticas se ven forzadas a establecer múltiples modelos que no son complementarios y dejan tanto al profesional clínico como al investigador confusos, dificultando trasladar al ejercicio clínico las ideas de sentido común. Los comercializadores pueden

utilizar tal dilema en una forma eficiente o pasarlo por alto cínicamente, como una treta de comercialización.

Este lastre importante de los estudios clínicos de los antidepresivos y el hecho de que los resultados de estos estudios deban interpretarse con cautela no es evaluado ni tomado en cuenta por los investigadores o los profesionales clínicos (10), ni por los medios, que necesitan historias sensacionalistas (11).

A medida que se recopilaban estos datos en torno a las debilidades de los estudios de antidepresivos a doble ciego, controlados con placebo, se han hecho varios intentos por resolver esta situación. Según se notó en un análisis reciente (33), la mejor manera de demostrar las diferencias entre antidepresivo y placebo, es reducir el número de centros de investigación, digamos a diez o doce. Este hecho en la actualidad se ignora, ya que la mayor parte de los estudios multicéntricos sobre antidepresivos que realiza la industria farmacéutica, comprenden un promedio de 60 centros, y algunos estudios llegan hasta los 120 centros en todo el mundo.

Otro factor importante, según lo resaltamos, es la exposición al riesgo del placebo. En términos simples, una opción de dos tratamientos (con un riesgo de placebo de un 50%), tiene las mejores posibilidades de mantener a un mínimo la respuesta al placebo. Sin embargo, casi todos los estudios clínicos contemporáneos sobre los antidepresivos tienen un mínimo de tres grupos de tratamiento y un número considerable tiene cuatro o más. Este enfoque está sujeto a la influencia importante de los organismos reguladores como la FDA. En concreto, la FDA exige que los estudios traten de demostrar una relación entre dosis y respuestas para los nuevos antidepresivos. En otras palabras, pide el empleo de dosis del nuevo antidepresivo que pueden no ser eficaces, de manera que se pueda identificar la dosis eficaz mínima. Por ejemplo, una dosis de 10 mg de fluoxetina tiene que demostrarse constantemente que no es superior al placebo, de modo que el personal de la FDA puede considerar la siguiente dosis más alta como la posiblemente eficaz mínima. En consecuencia, se realizan varios estudios fútiles, que simplemente hacen que los resultados de los estudios antidepresivos se vean peores de lo que son. En este contexto, es importante señalar que no se

ha establecido hasta el momento una relación clara entre dosis y respuesta para la mayor parte de los nuevos antidepresivos.

Otra carga reguladora, aunque no es exigida en general por la FDA, es el empleo de un control activo — un antidepresivo aprobado como la fluoxetina — para demostrar lo que técnicamente se denomina "sensibilidad del ensayo". Tal paradigma probablemente no incrementará la magnitud de la respuesta al placebo, de manera que disminuye el riesgo de exposición al placebo, pero también conduce a que muchos estudios demuestren que el compuesto comparativo activo no es superior al placebo, lo cual se suma a la confusión.

El concepto original (5) de que los pacientes con depresión más grave responden mejor a los antidepresivos, en tanto que los pacientes con depresión menos grave tienden a responder al placebo, se ha mantenido correcto en estudios recientes sobre los antidepresivos (34,35). Sin embargo, la implementación de este principio no ha producido ningún resultado mejor. Las tentativas para incluir a pacientes que tienen una puntuación más alta en escalas de evaluación como la HAM-D en forma prospectiva y antes de la distribución aleatoria, simplemente ha dado por resultado una mayor magnitud de la respuesta al placebo, aunque siguen sin aclararse los factores inherentes a este fenómeno (36).

De hecho, entre los siete estudios sobre antidepresivos en los que la gravedad de la depresión al inicio utilizando la HAM-D-17 se estableció en una puntuación de 14 o más, la magnitud de la reducción del síntoma con placebo fue de un 28,2%, en tanto que entre los 10 estudios de antidepresivos en los que el umbral se estableció en 20, la magnitud de la reducción del síntoma con placebo fue del 35,7%. Entre los veinte estudios de antidepresivos en los que la gravedad solicitada de la depresión al inicio, utilizando HAM-D-21, fue de 18 o más, la magnitud de la reducción del síntoma con placebo fue 27,1%, en tanto que entre los catorce estudios de antidepresivos en los que el umbral se estableció en 20, la magnitud de la reducción de los síntomas con el placebo fue del 34,2%. Estos datos plantean la inquietud de que forzar una mayor gravedad antes de la distribución aleatoria simplemente puede no funcionar.

En este contexto, hemos observado que la utilización de la versión más larga de HAM-D (21 apartados) produce un aumento del 60% en las diferencias entre antidepressivo y placebo. Tal patrón ha persistido durante los últimos veinticinco años. Es posible que esta versión de HSM-D capte la mejora en un grupo más extenso de síntomas depresivos. De hecho, los síntomas de HAM-D-21 comprenden la variación diurna en el estado de ánimo, la paranoia y la sensación de desesperanza, que refleja dimensiones adicionales de la depresión que pueden ser más sensibles a los efectos antidepressivos.

Una explicación alternativa de la tasa elevada de respuesta al placebo cuando se incluyen pacientes más graves, puede ser que el personal del centro de investigación valora a los pacientes como más deprimidos de lo que realmente están, por la ganancia comercial (38). Sin embargo, las tentativas de hacer que los pacientes sean valorados por profesionales clínicos que no esperan tener alguna ganancia comercial al inflar las puntuaciones de las escalas de evaluación, a través de videos o audio-cintas, no han generado la disminución esperada en la magnitud de la respuesta al placebo. De hecho, han producido un aumento a esta respuesta y menores diferencias entre antidepressivo y placebo (39,40).

En resumen, dadas las limitaciones implementadas por las autoridades sanitarias y la imposibilidad del ajuste con respecto a múltiples factores que pueden influir en los resultados del estudio clínico de antidepressivos, es más realista establecer expectativas bajas. En este contexto, un estudio reciente realizado por Gibertini et al (41), proporciona un modelo útil. Estos investigadores analizaron los datos de 81 estudios de antidepressivos monoaminérgicos, llevados a cabo en las últimas tres décadas, remitidos a la FDA para la aprobación de quince antidepressivos. Observaron una magnitud de efecto de 0,30, que se consideró moderada.

Este hallazgo se traduce en el diseño de un estudio prospectivo de antidepressivos de la manera siguiente. Este estudio debiera comparar una dosis eficaz conocida de antidepressivo de prueba con el placebo (riesgo de placebo de 50%), una opción de dos tratamientos. Cada grupo de tratamiento debiera constar de un mínimo de 120 pacientes deprimidos y

debiera implementarse en un máximo de doce centros de investigación. Un ejemplo satisfactorio específico de la aplicación de estos principios ha sido la aprobación relativamente rápida y fácil de vilazodona, basada en dos de dos estudios positivos (42).

En este contexto, es importante señalar que los estudios clínicos de medicamentos para otros trastornos comunes, como hipertensión (43), asma (44) y diabetes (45), han producido magnitudes de efectos similares, aunque han atraído mucha menos atención y crítica.

CONCLUSIONES

Los pacientes con un episodio depresivo mayor, según lo define el DSM-III, el DSM-IV y el DSM-5, están significativamente propensos a los efectos del tratamiento no específico. Esto es aplicable tanto a los estudios clínicos de la industria como los no realizados por la industria. Es importante señalar que la gran magnitud de la respuesta al placebo no es específica de la depresión, sino común a otras enfermedades crónicas relacionadas con ansiedad subjetiva. El incremento del enmascaramiento de los profesionales clínicos que llevan a cabo el estudio clínico del antidepressivo, puede no originar una disminución de la magnitud de la respuesta del placebo, ni un incremento en la magnitud de la respuesta al antidepressivo. De hecho, es probable que ocurra exactamente lo opuesto.

Las autoridades que reglamentan el desarrollo de fármacos, como la FDA y la EMA desempeñan un papel importante, aunque no bien apreciado, en cómo se diseñan y se llevan a cabo estudios clínicos modernos sobre los antidepressivos. Debido a su inquietud en torno a los posibles resultados positivos falsos, tales autoridades exigen estudios que pueden no tener el mejor diseño y ejecución. La interpretación de datos de tales estudios es difícil y confusa.

Aunque existen factores documentados que pueden influir en el desenlace de los estudios de antidepressivos, no es fácil tomar en cuenta estos factores y no se hace esto en forma sistemática. Las tentativas de los investigadores de seleccionar a los pacientes de manera independiente de profesionales clínicos del centro mediante videocintas o audiocin-

tas, no ha generado resultados promisorios.

La magnitud del efecto de los estudios actuales sobre antidepressivos que incluyen a pacientes con episodio depresivo mayor es de 0,30 (moderada), aproximadamente, y este hecho debe tomarse en cuenta para los estudios de antidepressivos futuros.

Bibliografía

1. U.S. Department of Health and Human Services. Depression in primary care: treatment of major depression. Vol. 2, Clinical Practice Guideline No. 5. Washington: U.S. Government Printing Office, 1993.
2. Kuhn R. The treatment of depressive states with G22355 (imipramine hydrochloride). *Am J Psychiatry* 1958;115:459-64.
3. Clinical Psychiatry Committee. Clinical trial of the treatment of depressive illness: report to the Medical Research Council. *BMJ* 1965;1:881-6.
4. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62.
5. Klerman GL, Cole JO. Clinical pharmacology of imipramine and related antidepressant compounds. *Pharmacol Rev* 1965;17: 101-41.
6. Brown WA, Khan A. Which depressed patients should receive antidepressants? *CNS Drugs* 1994;1:341-7.
7. Khan A, Warner H, Brown WA. Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: an analysis of the FDA database. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:311-7.
8. Walsh BT, Seidman SN, Sysko R et al. Placebo response in studies of depression: variable, substantial, and growing. *JAMA* 2002;287:1840-7.
9. Rush AJ, Fava M, Wisniewski SR. Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D): rationale and design. *Control Clin Trials* 2004;25: 119-42.
10. Blier P. Do antidepressants really work? *J Psychiatry Neurosci* 2008;33:89-90.
11. Begley S. Why antidepressants are no better than placebos. *Newsweek*, January 29, 2010.
12. DeAngelis CD, Fontanarosa PB. Impugning the integrity of medical science: the adverse effects of industry influence. *JAMA* 2008;299:1833-5.
13. Khan A, Faucett J, Lichtenberg P et al. A systematic review of comparative efficacy of treatments and controls for depression. *PLoS One* 2012;7:e41778.
14. Sinyor M, Levitt AJ, Cheung AH et al. Does inclusion of a placebo arm influence

- active antidepressant treatment in randomized controlled trials? Results from pooled and meta-analyses. *J Clin Psychiatry* 2010;71:270-9.
15. Brown WA. The placebo effect in clinical practice. Oxford: Oxford University Press, 2013.
 16. Frank JD, Frank JB. Persuasion and healing: a comparative study of psychotherapy, 3rd ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1991.
 17. Patel SM, Statson WB, Legeza A et al. The placebo effect in irritable bowel syndrome trials: a meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2005;17:332-40.
 18. Sutherland LR, May GR, Shaffer EA. Sulfasalazine revisited: a meta-analysis of 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis. *Ann Intern Med* 1993;118:540-9.
 19. Preston RA, Materson BJ, Reda DJ et al. Placebo-associated blood pressure response and adverse effects in the treatment of hypertension. *Arch Int Med* 2000; 160:1449-54.
 20. Joyce DP. The placebo effect in asthma drug therapy trials: a meta-analysis. *J Asthma* 2000;37:303-18.
 21. Mosely JB, O'Malley K, Petersen NJ et al. A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 2002;347:81-8.
 22. Ondo WG, Sethi KD, Kricorian G. Selegiline orally disintegrating tablets in patients with Parkinson disease and "wearing off" symptoms. *Clin Neuropharmacol* 2007;30:295-300.
 23. Pagnin D, de Quiroz V, Pini S et al. Efficacy of ECT in depression. *J ECT* 2004; 20:13-20.
 24. Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA. Vagus nerve stimulation for treatment resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial. *Biol Psychiatry* 2005;58:347-54.
 25. Quitkin FM, Rabkin JG, Ross D et al. Identification of true drug response to antidepressants: use of pattern analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:782-6.
 26. Khan A, Redding N, Brown WA. The persistence of the placebo response in antidepressant clinical trials. *J Psychiatr Res* 2008;42:791-6.
 27. Mayberg HS, Silva AJ, Brannan SK et al. The functional neuroanatomy of the placebo effect. *Am J Psychiatry* 2002;159: 728-37.
 28. Benedetti F, Mayberg HS, Wager TD et al. Neurobiological mechanisms of the placebo effect. *J Neurosci* 2005;25: 10390-402.
 29. Burt CG, Gordon WF, Holt NF et al. Amitriptyline in depressive states: a controlled trial. *Br J Psychiatry* 1962;108: 711-30.
 30. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134:382-9.
 31. Khan A, Cohen S, Dager S. Onset of response in relation to outcome in depressed outpatients with placebo and imipramine. *J Affect Disord* 1989;17:33-8.
 32. Geddes JR, Carney SM, Davies C. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet* 2003;361:653-61.
 33. Rutherford BR, Roose SP. A model of placebo response in antidepressant clinical trials. *Am J Psychiatry* 2013;170:723-33.
 34. Khan A, Leventhal RM, Khan S et al. Severity of depression and response to antidepressants and placebo: an analysis of the FDA database. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:40-5.
 35. Khan A, Brodhead AE, Kolts RL et al. Severity of depressive symptoms and response to antidepressants and placebo in antidepressant clinical trials. *J Psychiatr Res* 2005;39:145-50.
 36. Khan A, Schwartz K, Kolts RL et al. Relationship between depression severity entry criteria and antidepressant clinical trial outcomes. *Biol Psychiatry* 2007;62: 65-71.
 37. Khan A, Bhat A, Kolts R et al. Why has the antidepressant-placebo difference in antidepressant clinical trials diminished over the past three decades. *CNS Neurosci Ther* 2010;16:217-26.
 38. Mundt JF, Greist JH, Jefferson JW et al. Is it easier to find what you are looking for if you think you know what it looks like? *J Clin Psychopharmacol* 2007;27: 121-5.
 39. Khan A, Faucett J, Brown W. Magnitude of placebo response and response variance in antidepressant clinical trials using structured, taped and appraised rater interviews compared to traditional rating interviews. *J Psychiatr Res* 2014;51:88-92.
 40. Khan A, Faucett J, Brown W. Magnitude of change with antidepressants and placebo in antidepressant clinical trials using structured, taped and appraised rater interviews compared to traditional semi-structured interviews. *Psychopharmacology* 2014;231:4301-7.
 41. Gibertini M, Nations KR, Whitaker JA. Obtained effect size as a function of sample size in approved antidepressants: a realworld illustration in support of better trial design. *Int Clin Psychopharmacol* 2012;27:100-6.
 42. Khan A. Vilazodone, a novel dual-acting serotonergic antidepressant for managing major depression. *Expert Opin Investig Drugs* 2009;18:1-12.
 43. Patel HC, Hayward C, Ozdemir BA et al. Magnitude of blood pressure reduction in the placebo arms of modern hypertension trials. *Hypertension* 2015; 65:401-6.
 44. Schilling JP, Khan SRF, Khan A. Outcome measures and serious asthma exacerbation in clinical trials of asthma controller medications. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:448-53.
 45. Shojania KG, Sumant RR, McDonald KM et al. Effects of quality improvement strategies for type II diabetes on glycaemic control: a meta-regression analysis. *JAMA* 2006;296:427-40.

DOI 10.1002/wps.20241

Metodología de estudios clínicos y diferencias entre fármaco y placebo

IRVING KIRSCH

Harvard Medical School, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA. USA

Como lo señalan correctamente Khan y Brown (1), la magnitud de la respuesta al placebo en los estudios sobre antidepresivos ha aumentado en el transcurso de los años. Sin embargo, no sólo es la respuesta al placebo la que se ha incrementado. Lo mismo ha ocurrido con la respuesta a los antidepresivos, un hecho que se ha ignorado ampliamente. En el metanálisis de Walsh et al, la correlación entre la respuesta al placebo y el año de publicación fue $r = 0.45$; la observada entre la respuesta a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) y el año de publicación fue $r = 0.47$ y la diferencia entre los dos se mantuvo relativamente constante.

¿Que podría explicar el hallazgo de que la respuesta tanto al placebo como a los antidepresivos se ha incrementado en el curso de los años? Un factor que parece señalarlo es que el efecto del fármaco y el efecto del placebo probablemente son aditivos. Es decir, la respuesta a los antidepresivos comprende el efecto del fármaco y la respuesta al placebo, de manera que cuando aumenta el efecto del placebo, lo mismo ocurre con la respuesta al fármaco (3). Entonces, ¿qué es lo que produce el aumento en las respuestas al antidepresivo y al placebo en el curso de los años? No puede deberse a una disminución de la gravedad inicial en los estudios más recientes, pues las compañías farmacéuticas abandonaron incluir a los pacientes con depresión leve y moderada en los estudios sobre eficacia, después de descubrir que esos pacientes no se beneficiaban más allá del placebo (4). Una explicación más probable es que la comercialización ha dado por resultado un aumento en la percepción del público de que los antidepresivos son eficaces y por tanto, se ha intensificado el efecto placebo y, dado que el efecto placebo es un componente de la respuesta a los fármacos, el último también ha aumentado.

Como lo señalan Khan y Brown, "si se disminuye el riesgo de exposición al placebo, entonces el efecto terapéutico evi-

dente con los antidepresivos y el placebo es mayor". Una vez más, estos datos parecen indicar un efecto aditivo. Aumentar la expectativa de lograr que un fármaco, más que un placebo, aumente la respuesta al fármaco y al placebo (5-7).

Según Khan y Brown, el método de la última observación considerada (LOCF) actúa minimizando las diferencias entre antidepresivo y placebo. Mis colaboradores y yo hicimos la misma suposición al llevar a cabo nuestro primer metanálisis de los datos de estudios remitidos a la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos (8). Sin embargo, los datos nos demostraron que estábamos equivocados. Los análisis de LOCF indicaron mayores diferencias entre fármaco y placebo que el método de los casos observados, en el cual se excluyeron las deserciones de los análisis.

Se necesita cautela al llegar a conclusiones con base en datos que indican que las mayores puntuaciones iniciales se relacionan con una mayor mejora, tanto en los grupos con fármaco como en aquellos con placebo. Eso es exactamente lo que se esperaría en el artefacto estadístico de regresión hacia la media. Es un efecto muy sustancial que a menudo se ignora. Por otra parte, he demostrado que cuando las puntuaciones y las diferencias entre las dos variables aleatorias se correlacionan con la puntuación en una de ellas, la correlación resultante es aproximadamente $r = 0,70$ (9). Esta es la norma fortuita con respecto a la cual se podría juzgar una relación entre la gravedad inicial y las puntuaciones de mejora.

Por último, es necesaria una observación sobre la "aprobación rápida y fácil" de vilazodona por la FDA. Trovis Pharmaceuticals presentó siete estudios clínicos a la FDA. Los primeros cinco mostraron resultados negativos. Sin embargo, en uno de estos, la compañía señaló una tendencia no significativa hacia la superioridad de vilazodona con respecto a placebo en la Escala de Montgomery-Asberg para la Evaluación de la Depresión (MADRS), pero no en la escala de Hamilton para la Evaluación de la Depresión (HAM-D), la

cual se ha utilizado en aprobaciones previas de antidepresivos como el criterio principal de valoración de la eficacia. A Trovis Pharmaceuticals se le permitió luego designar la MADRS en vez de la HAM-D como el criterio principal de valoración para los que después se consideraron los dos estudios fundamentales. La diferencia entre vilazodona y placebo en la mejora en HAM-D fue de sólo 1,69 puntos entre los dos estudios "fundamentales" y, tomando en cuenta los siete estudios, fue de sólo 1,01. La información de aprobación por la FDA señala que "la eficacia de VIIBRYD se estableció en dos estudios aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo, de ocho semanas", pero no menciona los cinco estudios negativos. En un memorándum interno, con fecha 4 de mayo de 1998, P. Leber, en su capacidad de Director de la División de Productos Farmacéuticos Neurofarmacológicos de la FDA, señaló que su opinión es que "la información que selectivamente describe estudios positivos y excluye la mención de los negativos, puede considerarse como potencialmente falsa 'y engañosa'" (10, p.11).

Pese a estas restricciones menores, los argumentos planteados por Khan y Brown están bien fundamentados. Las diferencias entre fármaco y placebo son pequeñas en los estudios sobre eficacia y la mayor parte de la respuesta a los antidepresivos parece deberse a la expectativa.

Bibliografía

1. Khan A, Brown WA. Antidepressants versus placebo in major depression: an overview. *World Psychiatry* 2015;14: 294-300.
2. Walsh BT, Seidman SN, Sysko R et al. Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing. *JAMA* 2002;287:1840-7.
3. Kirsch I. Are drug and placebo effects in depression additive? *Biol Psychiatry* 2000; 47:733-5.
4. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB et al. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submit-

- ted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008;5:e45.
5. Sinyor M, Levitt AJ, Cheung AH et al. Does inclusion of a placebo arm influence response to active antidepressant treatment in randomized controlled trials? Results from pooled and meta-analyses. *J Clin Psychiatry* 2010;71:270-9.
 6. Rutherford BR, Sneed JR, Roose SP. Does study design influence outcome? *Psychother Psychosom* 2009;78:172-81.
 7. Sneed JR, Rutherford BR, Rindskopf D et al. Design makes a difference: a meta-analysis of antidepressant response rates in placebo-controlled versus comparator trials in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008;16:65-73.
 8. Kirsch I, Moore TJ, Scoboria A et al. The emperor's new drugs: an analysis of antidepressant medication data submitted to the U.S. Food and Drug Administration. *Prev Treat* 2002;5:23.
 9. Kirsch I. The placebo effect revisited: lessons learned to date. *Complement Ther Med* 2013;21:102-4.
 10. Leber P. Approvable action on Forrest Laboratories, Inc. NDA 20-822 Celexa (citalopram HBr) for the management of depression. Memorandum. Washington: Department of Health and Human Services, Public Health Service, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, 1998.

DOI 10.1002/wps.20242

Antidepresivos: mal nombrados y mal representados

JOANNA MONCRIEFF

Department of Mental Health Sciences, University College London, London, UK

La evidencia moderna revela que son escasas las diferencias entre los antidepresivos y el placebo para el tratamiento de la depresión. Este es el mensaje del análisis de la investigación sobre los antidepresivos que realizaron Khan y Brown (1). De hecho, los estudios más antiguos llegaron a la misma conclusión. En 1969, los autores de un análisis exhaustivo comisionado por el U.S. National Institute of Mental Health, llegaron a la conclusión de que "en estudios bien diseñados, las diferencias entre la eficacia de los antidepresivos y el placebo no son impresionantes" (2, pág. 19).

Los problemas con la evidencia en torno a los antidepresivos van más allá de lo que Khan y Brown señalan, no obstante. Esa evidencia no sólo demuestra que estos fármacos son poco diferentes al placebo, sino también que no hay bases para creer que tengan efectos específicos que justifiquen su clasificación como "antidepresivos".

Al igual que otros fármacos que se utilizan para problemas de salud mental, los fármacos clasificados como antidepresivos son sustancias psicoactivas. Las sustancias psicoactivas son fármacos que entran en el cerebro y al hacerlo, modifican los pensamientos normales, las emociones y las conductas. Los fármacos recreativos tienen propiedades psicoactivas que a algunas personas les resultan agradables o excitantes, pero otros fármacos -incluidos los antipsicóticos, los anticonvulsivos y los antidepresivos- tienen efectos psicoactivos que son menos atractivos. Los efectos psicoactivos de los antidepresivos individuales tienen

una potencia y características variables, y el efecto de algunos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), son débiles y sutiles, en tanto que los efectos de otros son más profundos (por ejemplo, los tricíclicos).

El hecho de que los antidepresivos sean sustancias psicoactivas tiene implicaciones importantes para la interpretación de los estudios controlados con placebo. En primer lugar, la utilización de una sustancia psicoactiva invariablemente repercutirá en las experiencias y emociones captadas por las escalas de evaluación de la depresión. Los efectos sedantes de los antidepresivos, como los tricíclicos y fármacos más nuevos, como la mirtazapina, por ejemplo, probablemente reduzcan el grado de agitación, ansiedad e insomnio que experimentan las personas con depresión. A esos síntomas se les asigna una calificación importante en las escalas de medición. Los cambios en el sueño tan sólo contribuyen hasta con seis puntos en la calificación en la Escala de Hamilton para la Evaluación de la Depresión, por ejemplo, en tanto que las diferencias entre los antidepresivos característicos y el placebo suelen ser de dos a tres puntos (3,4). Asimismo, los efectos psicoactivos pueden repercutir de maneras variadas en los pensamientos.

En segundo lugar, los efectos psicoactivos de los antidepresivos, así como las modificaciones físicas que producen (ambas comúnmente referidas como "efecto secundario", aunque este es engañoso, ya que no se ha establecido un efecto terapéutico independiente), infringirán en el diseño a doble ciego. Algunos de los participantes asignados al fármaco activo podrán detectar que han recibido el fármaco real, debido a los cambios

físicos o mentales que produce el fármaco, sobre todo porque se les proporciona con información detallada sobre los posibles efectos secundarios. En consecuencia, se ha demostrado en muchos estudios controlados con placebo en torno a fármacos utilizados para problemas de salud mental, que los participantes pueden adivinar lo que han recibido, mejor que por suerte (5). En esta situación, es posible que las personas asignadas al fármaco activo tengan mayores expectativas de la eficacia del tratamiento, y que las que sospechen que están recibiendo el placebo, puedan tener expectativas excesivamente negativas. Estos dos factores pueden crear o exagerar una diferencia entre los antidepresivos y el placebo.

A menos que de alguna manera se descarten los efectos psicoactivos de los antidepresivos, no se pueden interpretar las diferencias entre los antidepresivos y el placebo como indicativas de que esos fármacos tienen un efecto "antidepresivo" específico. De hecho, se pone de manifiesto que la mayoría de los fármacos con efectos psicoactivos -incluidos muchos antipsicóticos, benzodiazepinas, estimulantes, buspirona y opiáceos (6)- producen los mismos cambios que los llamados antidepresivos en estudios aleatorizados de personas con diagnóstico de depresión. Asimismo, los propios antidepresivos representan una amplia gama de clases químicas y producen diversos efectos farmacológicos. No es de sorprender que parezca que la experiencia al tomar algún tipo de sustancia que altere la mente, produzca un resultado un poco diferente al de tomar un placebo inerte, cuando se está tratando de medir los pensamientos y sentimientos de las personas (7,8)

Si aceptamos este modelo, necesitamos plantearnos si los efectos psicoactivos que producen los antidepresivos u otros fármacos podrían lógicamente ser útiles en individuos con depresión. Por ejemplo, puede ser útil la utilización temporal de fármacos con propiedades sedantes para tratar el insomnio, la ansiedad y la agitación en quienes experimentan estos síntomas, equilibrando la evidencia adecuada de las ventajas en contra de los efectos adversos, incluidos los riesgos de dependencia.

Ha habido cierto debate en relación a si los SSRI y antidepresivos afines producen un estado de supresión emocional o desconexión. Los antipsicóticos son bien conocidos porque amortiguan las emociones, pero es posible que los efectos de los SSRI sean más sutiles. La evidencia derivada de fuentes convergentes señala ahora que los SSRI y otros antidepresivos más nuevos tienen esta propiedad y que se asocian a efectos secundarios reconocidos, como la pérdida de la libido y la alteración sexual (9-11). A muchas personas no les gusta este estado de entumecimiento emocional pero, en teoría, a algunos les puede resultar útil para controlar una crisis emocional intensa. De nuevo, necesitamos evidencia para explorar si este efecto específico produce alguna mejora tangible en las

personas que sufren depresión, y si a los pacientes les resulta o no aceptable.

Durante décadas, a las personas se les ha dicho que la depresión es un desequilibrio químico y que los antidepresivos funcionan corrigiendo este desequilibrio. Este punto de vista no está respaldado por evidencia y es engañoso, dada la naturaleza y los efectos de los fármacos antidepresivos. Debemos reconocer que los antidepresivos son sustancias psicoactivas, necesitamos más datos sobre la característica de los efectos psicoactivos diversos que producen y debemos explorar si la administración de fármacos que producen un estado emocional artificialmente alterado es una intervención útil y aceptable para las personas que padecen depresión.

Bibliografía

1. Khan A, Brown WA. Antidepressants versus placebo in major depression: an overview. *World Psychiatry* 2015;14:294-300.
2. Smith A, Traganza E, Harrison G. Studies on the effectiveness of antidepressant drugs. *Psychopharmacol Bull* 1969;5(Suppl. 1).
3. Kirsch I, Moore TJ, Scoboria A et al. The emperor's new drugs: an analysis of antidepressant medication data submitted to

the U.S. Food and Drug Administration. *Prev Treat* 2002;5:23.

4. Sugarman MA, Loree AM, Baltis BB et al. The efficacy of paroxetine and placebo in treating anxiety and depression: a metaanalysis of change on the Hamilton Rating Scales. *PLoS One* 2014;9:e106337.
5. Fisher S, Greenberg RP. How sound is the double-blind design for evaluating psychotropic drugs? *J Nerv Ment Dis* 1993;181:345-50.
6. Moncrieff J. Are antidepressants overrated? A review of methodological problems in antidepressant trials. *J Nerv Ment Dis* 2001;189:288-95.
7. Moncrieff J, Cohen D. Rethinking models of psychotropic drug action. *Psychother Psychosom* 2005;74:145-53.
8. Moncrieff J. The myth of the chemical cure: a critique of psychiatric drug treatment. Basingstoke: Palgrave Macmillan, 2008.
9. Goldsmith L, Moncrieff J. The psychoactive effects of antidepressants and their association with suicidality. *Curr Drug Saf* 2011;6:115-21.
10. Bolling MY, Kohlenberg RJ. Reasons for quitting serotonin reuptake inhibitor therapy: paradoxical psychological side effects and patient satisfaction. *Psychother Psychosom* 2004;73:380-5.
11. Price J, Cole V, Goodwin GM. Emotional side-effects of selective serotonin reuptake inhibitors: qualitative study. *Br J Psychiatry* 2009;195:211-7.

DOI 10.1002/wps.20243

¿Efecto antidepresivo o antidepresivo más placebo?

STUART A. MONTGOMERY

Imperial College School of Medicine,
University of London, London, UK

Desde las primeras observaciones del efecto terapéutico de la imipramina, se ha desarrollado un arsenal considerable de fármacos antidepresivos eficaces, pero el grado de eficacia alcanzado al parecer es considerablemente menor hoy día que lo que podía haberse previsto, por los descubrimientos de hace más de 40 años. En la actualidad, la opinión pública se muestra suspicaz en torno a la utilidad de los antidepresivos para tratar el trastorno depresivo. La exposición detallada que hacen Khan y Brown (1) de los posibles factores implícitos, ayuda a esclarecer si ha habido un cambio en la forma en que se llevan a cabo los estudios para establecer la eficacia, un cam-

bio en los pacientes que acuden a tratamiento, y si debiéramos modificar nuestras expectativas sobre la eficacia del tratamiento.

El aumento de la respuesta informada en estudios clínicos, lo cual ciertamente dificulta más la demostración de la eficacia, se ha atribuido a la presión que ejerce la industria farmacéutica para hallar un resultado satisfactorio de los estudios sobre eficacia. La comparación que hacen Khan et al (2) de los datos de reducción de síntomas informados en los estudios no realizado por la industria farmacéutica con los datos remitidos por las compañías farmacéuticas a la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos, demuestra pocas diferencias sustantivas. Las diferencias en las evaluaciones entre las dos series de datos al parecer están relacionadas con la magni-

tud, más que con la dirección, y cuando los investigadores no farmacéuticos no se percataban del diseño del estudio, las evaluaciones se acercaban más a las de los datos de la FDA. Los estudios patrocinados por la industria, remitidos para aprobación reglamentaria, son diseñados tras la discusión con las autoridades sanitarias y tienen que cumplir sus criterios estrictos; la similitud de los datos de las dos fuentes es tranquilizante.

Los profesionales clínicos reconocen la potente contribución de la respuesta al placebo en la depresión, al igual que en muchos otros trastornos. La tarea de distinguir la respuesta farmacológica de la del placebo se ha vuelto más difícil en el curso de los años, a medida que la proliferación de los requisitos reglamentarios para estudiar la eficacia, los problemas de tolerabilidad, grupos específicos de

pacientes, integridad de la población de estudio, etcétera, ha llevado a un aumento en la complejidad del diseño de los estudios. Las evaluaciones que ahora son necesarias para abordar todos estos aspectos del tratamiento tarda considerable tiempo para concluirse y es bien reconocida la ventaja terapéutica del tiempo invertido con el paciente: un aumento de la respuesta al placebo y es de esperar que disminuya la separación entre la medicación activa y el placebo. Debíamos recordar que los estudios de eficacia en psiquiatría utilizan un paradigma de tratamiento combinado: efecto putativo de antidepressivo más placebo frente a placebo.

Khan y Brown (1) correctamente señalan la necesidad de reevaluar las medidas de respuesta utilizadas para determinar la eficacia. Las dificultades para declarar la eficacia son diferentes entre Estados Unidos y la Unión Europea. En la Unión Europea, la eficacia no sólo tiene que documentarse sino también demostrar que es clínicamente relevante y que se ha observado en estudios controlados con placebo y que persiste durante el tratamiento a largo plazo. Los estudios sobre el tratamiento a largo plazo tienden a ser más constantemente significativos que los estudios a corto plazo para demostrar la eficacia. Khan y Brown hacen alusión a su metanálisis de la respuesta en el tratamiento continuado (3), con base en lo cual consideran que la respuesta al placebo es constante. Sin embargo, la metodología tuvo deficiencias por cuanto censaron y no se tomaron en cuenta las suspensiones por causas como deserciones administrativas o deserciones por efectos secundarios (4).

Hay que recordar que la eficacia de

los antidepressivos originalmente se estableció en pacientes deprimidos, a menudo hospitalizados, con síntomas claros y relativamente graves. Como cabría esperar, basándose en esta eficacia, la utilización de estos y otros antidepressivos subsiguientes se ha extendido a una población de pacientes mucho más amplia que sufre de una gama más amplia de gravedad de enfermedad. Los antidepressivos al parecer son menos eficaces o son ineficaces en pacientes con depresión leve y la evaluación global de la eficacia de los antidepressivos se reduciría si se incluyese a este grupo de pacientes. Asimismo, existe el riesgo de que en vez de identificar a los pacientes que más se beneficiarían del tratamiento con antidepressivo, bajo la presión del imperativo terapéutico, algunos miembros del grupo "muy preocupado" reciben el diagnóstico de enfermedad depresiva más que tranquilización adecuada. Este grupo tiene una alta respuesta al placebo y no se debiera incluir en los estudios sobre eficacia. La posible inclusión del gran número de los individuos preocupados o con depresión leve en los estudios de eficacia clínica de Estados Unidos, puede haber contribuido a las mayores dificultades para demostrar la eficacia de un antidepressivo en comparación con el placebo en el transcurso de los años. Haríamos bien en tomar en cuenta la advertencia del último presidente de la comisión del DSM-IV en relación con los cambios para el DSM-5, de que la depresión mayor leve no es mayor, no es depresión y no es un trastorno (5).

En el clima actual, en el que tanto las autoridades sanitarias sujetas a presiones de políticos y organismos de análisis institucional precisan escalas y restriccio-

nes adicionales, es difícil diseñar un estudio que permita que un fármaco demuestre eficacia. Los antidepressivos potenciales ahora necesitan ser más eficaces para poder distinguirse del placebo en una población con una mayor respuesta al placebo. Los estudios llevados a cabo en una población sensible de analizar no pueden compararse con los realizados en una población con una tasa de respuesta al placebo alta, y es inválida la comparación de los estudios previos con los actuales. Debíamos hacer hincapié en el éxito de la magnitud del efecto lograda en estudios actuales de los antidepressivos (0,31-0,33), la cual yace en el mismo rango que muchos de los tratamientos farmacológicos aceptados en medicina general.

Bibliografía

1. Khan A, Brown WA. Antidepressants versus placebo in major depression: an overview. *World Psychiatry* 2015;14: 294-300.
2. Khan A, Fawcett J, Lichtenberg P et al. A systematic review of comparative efficacy of treatments and controls for depression. *PLoS One* 2012;7:e41778.
3. Khan A, Redding N, Brown WA. The persistence of the placebo response in antidepressant clinical trials. *J Psychiatr Res* 2008;42:791-6.
4. Montgomery SA, Rasmussen JGC, Tanghøj P. A 24 week study of 20 mg citalopram, 40 mg citalopram and placebo in the prevention of relapse of major depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2008;8:181-8.
5. Frances AJ, Nardo JM. ICD-11 should not repeat the mistakes made by DSM-5. *Br J Psychiatry* 2013;203:1-2.

DOI 10.1002/wps.20244

Factores que contribuyen al incremento de la respuesta a placebo en estudios de antidepressivos

SIEGFRIED KASPER, MARKUS DOLD

Department of Psychiatry and Psychotherapy,
Medical University of Vienna, Vienna, Austria

En este artículo interesante, Khan y Brown (1) trataron de resumir los factores que contribuyen a la tendencia a la disminución continua de las diferencias entre fármaco y placebo en estudios aleatoriza-

dos y controlados de los antidepressivos (RCT) (2). Esta tendencia da la impresión de que los antidepressivos comercializados más nuevos son menos eficaces que los más antiguos, e incluso que los antidepressivos más antiguos y menos establecidos han perdido su eficacia en el transcurso del tiempo. Por consiguiente, reconocer los motivos metodológicos de la disminu-

ción de la diferenciación entre depresivo y placebo en los RCT es muy relevante para apreciar la utilidad clínica de un antidepressivo para la atención sistemática psiquiátrica. Esto es muy significativo por lo que respecta a los antidepressivos recién desarrollados y recién introducidos.

En nuestra opinión, el aumento constante en la respuesta al placebo durante

las últimas décadas es el principal factor que contribuye a mitigar las diferencias entre fármaco y placebo en los RCT sobre los antidepresivos. Debido a la mayor mejoría de los síntomas de los participantes en el estudio distribuidos de manera aleatoria a placebo, es mucho más difícil que un antidepresivo supere al placebo a un nivel estadísticamente significativo. Esto podría ser el inicio de una cascada nefasta. La disminución del contraste entre fármaco y placebo conduce a una mayor probabilidad de los llamados estudios no concluyentes o incluso negativos. En consecuencia, aumenta el riesgo de que un compuesto recién desarrollado fracase en su aprobación para la comercialización, debido a estudios de fase III negativos. Como tal, el fracaso tardío se relaciona con enormes costos para la industria farmacéutica. Esto podría dar lugar a una desaceleración de los esfuerzos de investigación para nuevos compuestos antidepresivos. Un motivo que se suele referir para el incremento continuo en la respuesta al placebo es el hecho de que la administración de placebo representa en sí un tratamiento no específico (3). Participantes en el estudio de los grupos con placebo de los RCT reciben enorme atención clínica. De hecho, de una manera paralela a la creciente respuesta al placebo en los RCT, los requisitos en torno a la implementación de los RCT se han vuelto más estrictos, por ejemplo, a través de la necesidad de una vigilancia cada vez más cercana de los participantes (4). El contacto intensivo con el personal clínico puede producir efectos positivos en lo que respecta a la mejoría de los síntomas, sobre todo en participantes no graves, quienes en la actualidad cada vez se incluyen más en los RCT, debido a que el alistamiento de pacientes más graves no suele ser posible a consecuencia de los problemas éticos (un fenómeno llamado "inflación inicial").

Otro elemento que contribuye a la magnitud de la respuesta placebo en los RCT es la esperanza de los participantes en los grupos con placebo de recibir un tratamiento eficaz y activo (un fenómeno llamado "inducción de esperanza" o "sesgo de expectativa"). Una serie de evaluaciones sistemáticas corroboran esta suposición: cuantos más grupos de estudio tuvo un RCT (es decir, cuanto menor fue la probabilidad de recibir placebo), tanta más alta fue la respuesta al placebo. Por

otra parte, la respuesta antidepresiva más alta se identificó en comparaciones directas de fármacos (estudios de comparación directa) en la que los participantes tuvieron la certeza de recibir tratamiento farmacológico activo (5).

Por otra parte, en muchos RCT antiguos los sujetos participantes no son representativos del ejercicio clínico en el cual una serie de pacientes deprimidos sufren de trastornos concomitantes graves o ideación suicida. Exactamente esos pacientes graves que se excluyen de los RCT podrían beneficiarse en particular de la farmacoterapia antidepresiva. Sin embargo, cabe hacer notar que en algunos análisis una mayor gravedad de los síntomas al inicio se relacionó con una mayor respuesta al placebo (6), un fenómeno que todavía no se ha dilucidado del todo.

Se cuenta con una gran cantidad de evidencia que indica que los estudios clínicos llevados a cabo en Estados Unidos se caracterizan por una respuesta a placebo más grande, en comparación con los estudios no realizados en Estados Unidos. Este fenómeno se podría observar, para proporcionar un ejemplo reciente, en los RCT sobre la vortioxetina (7). La inclusión de los participantes profesionales en investigación en estudios de Estados Unidos puede contribuir a este hallazgo. Estos sujetos son alistados principalmente mediante anuncios publicitarios y su motivación suele ser la perspectiva de obtener medicación gratuita u otra compensación económica. Por consiguiente, a menudo tratan de complacer a los investigadores a fin de que se les invite de nuevo a participar en un estudio clínico.

Al parecer es importante resaltar que el contraste fármaco-placebo en estudios de prevención de recaídas a largo plazo suele ser mayor en comparación con los estudios de fase aguda (8). Resulta interesante que en un RCT a doble ciego, a largo plazo, sobre citalopram, los respondientes al tratamiento de fase aguda fueron distribuidos de manera aleatoria a placebo o a citalopram continuado, en tanto que los que respondieron al placebo en la fase aguda, continuaron con la administración del mismo bajo condiciones de doble ciego. Tanto los que respondieron al placebo como los que respondieron a citalopram y que recibieron placebo en el estudio a largo plazo mostraron una mayor tasa de recaídas en comparación con los participantes en el grupo que continuó con citalopram (9), lo

que indica que la anomalía biológica subyacente no es sensible al placebo.

En resumen, los motivos que contribuyen a la creciente respuesta al placebo en el curso del tiempo y la disminución subsiguiente de la separación entre fármaco y placebo debieran evaluarse en forma crítica al interpretar los resultados de estudios clínicos de los antidepresivos. El sesgo de expectativa y el aumento de la atención clínica suelen denominarse "efectos inespecíficos" de la administración del placebo, y estos aspectos no se presentan en la atención clínica sistemática (10). Por consiguiente, puede presuponerse que la eficacia de un antidepresivo en la atención sistemática es mayor que la diferencia entre antidepresivo y placebo que indican los RCT. El incremento de la respuesta a placebo con el tiempo también debiera considerarse en metanálisis (11) en los cuales se acumulen datos de estudios realizados en diferentes periodos.

Bibliografía

1. Khan A, Brown WA. Antidepressants versus placebo in major depression: an overview. *World Psychiatry* 2015;14: 294-300.
2. Walsh BT, Seidman SN, Sysko R et al. Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing. *JAMA* 2002;287:1840-7.
3. Adam D, Kasper S, Moller HJ et al. Placebocontrolled trials in major depression are necessary and ethically justifiable: how to improve the communication between researchers and ethical committees. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 255:258-60.
4. Rutherford BR, Cooper TM, Persaud A et al. Less is more in antidepressant clinical trials: a meta-analysis of the effect of visit frequency on treatment response and dropout. *J Clin Psychiatry* 2013;74:703-15.
5. Rutherford BR, Roose SP. A model of placebo response in antidepressant clinical trials. *Am J Psychiatry* 2013;170:723-33.
6. Dunlop BW, Thase ME, Wun CC et al. A meta-analysis of factors impacting detection of antidepressant efficacy in clinical trials: the importance of academic sites. *Neuropsychopharmacology* 2012;37:2830-6.
7. Pae CU, Wang SM, Han C et al. Vortioxetine: a meta-analysis of 12 short-term, randomized, placebo-controlled clinical trials for the treatment of major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2015; 40:174-86.
8. Leucht S, Hierl S, Kissling W et al. Putting the efficacy of psychiatric and general

medicine medication into perspective: review of meta-analyses. *Br J Psychiatry* 2012;200:97-106.

9. Montgomery SA, Rasmussen JGC, Tanghoj P. A 24-week study of 20 mg citalopram, 40 mg citalopram, and placebo in the prevention of relapse of major

depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1993;8:181-8.

10. Hegerl U, Mergl R. The clinical significance of antidepressant treatment effects cannot be derived from placebo-verum response differences. *J Psychopharmacol* 2010;24:445-8.

11. Huf W, Kalcher K, Pail G et al. Meta-analysis: fact or fiction? How to interpret meta-analyses. *World J Biol Psychiatry* 2011;12:188-200.

DOI 10.1002/wps.20245

¿Tiempo de abandonar el control con placebo en los estudios de fase III confirmadores?

JOHN R. GEDDES, ANDREA CIPRIANI

Department of Psychiatry, University of Oxford, Warneford Hospital, Oxford OX3 7JX, UK

Los estudios aleatorizados y controlados son la mejor manera de evaluar los productos terapéuticos para determinar si se desempeñan como cabe esperar y si realmente representan una diferencia en el tratamiento de una enfermedad específica. Una vez que la evidencia preliminar derivada de los estudios de fase II revela que un tratamiento probablemente es eficaz, los estudios de Fase III se llevan a cabo para analizar detalladamente las características de riesgos y beneficios de un fármaco en fase experimental en una población más amplia durante un periodo más prolongado.

Centenares de posibles tratamientos son generados por los laboratorios, pero solo muy pocos sobreviven a la etapa de desarrollo temprano y llegan al punto de las pruebas en seres humanos (1). Existen muchos obstáculos para el desarrollo de nuevos tratamientos y la producción de evidencia fiable. Estos son el tiempo y el costo económico elevado que van implícitos en llevar a cabo estudios clínicos, los requisitos regulatorios para los estudios en los que participan seres humanos y las dificultades para alistar a la población de pacientes adecuados. Los estudios sobre antidepresivos son un buen ejemplo de cuán difícil es innovar en el ámbito de la psicofarmacología, y Khan y Brown (2) analizan este aspecto enfocándose en los estudios controlados con placebo en la depresión mayor.

Durante 30 años no se ha introducido un antidepresivo verdaderamente nuevo. Entre las múltiples explicaciones posibles, la repercusión positiva que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) ha tenido sobre los profesionales clínicos y los investigadores puede haber desempeñado un papel.

Sin embargo, no importa la eficacia de los SSRI, el tratamiento farmacológico de la depresión sigue distando mucho de ser óptimo. Las dificultades clave en la investigación de la depresión comprenden la falta de marcadores objetivos para el diagnóstico de depresión (la cual en gran parte todavía está basada en la evaluación subjetiva e incluso en el DSM-5) y el hecho de que los estudios de antidepresivos no se enfocan principalmente en responder a los problemas clínicos más importantes (es decir, eficacia comparativa entre intervenciones y resultados a largo plazo).

En lo que respecta al diseño del estudio, la utilización de placebo probablemente sea el problema más contundente (3). La mayor parte de los estudios clínicos en la depresión son controlados con placebo, debido a que las autoridades los exigen para autorizar la aprobación (4). La frecuencia de participantes que responden al placebo en estos estudios, sin embargo, ha añadido una capa de complejidad y dificultades en el proceso de diseñar estudios e interpretar resultados. Desde 1971 está aumentando cada vez más el número de pacientes que responden al placebo en los estudios sobre antidepresivos (5). ¿Cómo se puede explicar esto? O los participantes se están volviendo más sugestionables o el placebo se está volviendo más eficaz, o el incremento en la respuesta al placebo debe ser un artefacto.

De hecho, la tasa de respuesta creciente al placebo al menos parcialmente puede explicarse por el fenómeno llamado "inflación de la gravedad inicial" (6). Los criterios de inclusión para los participantes en estudios clínicos están basados no solo en los diagnósticos categóricos, sino también en la gravedad de la enfermedad. Por lo general, el criterio mínimo para alistar a un individuo en un estudio sobre antidepresivos es un diagnóstico de trastorno depresivo mayor y

una puntuación total mayor del umbral especificado de antemano, según una escala de evaluación estandarizada. Estas medidas de la gravedad de síntomas depresivos, aun cuando sean evaluadas por evaluadores capacitados son subjetivas y fácilmente se pueden manipular de manera inconsciente. Los investigadores siempre tratan de identificar a los participantes que cumplen los criterios de ingreso, son elegibles para distribución aleatoria y están dispuestos a aceptar la aleatorización en un estudio en el cual saben que pueden recibir placebo. Para alistar en tiempo y de acuerdo con el objetivo, los investigadores pueden tener la tendencia a dar más importancia a algunos síntomas y asignar una puntuación más alta a algunos de los apartados, a fin de alcanzar una puntuación global mínima en la escala de evaluación y lograr que el paciente entre en el estudio. En consecuencia, se introduce un sesgo en la selección de los participantes (distribución tendenciosa) y se incluye a pacientes con enfermedad demasiado leve que tienen más probabilidades de tener remisión "en forma espontánea", lo que significa responder al placebo. Después de sus evaluaciones iniciales altas, de hecho, los médicos comienzan a evaluar el estado de los pacientes de manera más precisa. La principal consecuencia de la inflación de la gravedad inicial es un gran descenso en las puntuaciones de gravedad entre la distribución aleatoria y el criterio de valoración, también en pacientes con enfermedad leve que remiten "espontáneamente" sin recibir algún tratamiento activo, lo que hace que el placebo parezca más eficaz.

La innovación en psicofarmacología es urgentemente necesaria, no sólo en lo que respecta al descubrimiento y el desarrollo de fármacos, sino también en función del diseño de los estudios clínicos de fase III. Se ha informado y se ha resaltado

la necesidad de eficacia comparativa en muchas ocasiones en tiempos recientes (7). Por tanto, la pregunta clave a plantear es si todavía necesitamos sistemáticamente realizar estudios de fase III controlados con placebo. Se ha señalado que se necesitan en el campo de la depresión, debido a que los hallazgos de la equivalencia entre un nuevo fármaco y el tratamiento normal no son evidencia de eficacia, a menos que el nuevo fármaco sea significativamente más eficaz que el placebo (8). Esta sensibilidad del análisis puede precisarse en estudios de fase II, pero en los de fase III se podría aducir si la interrogante esencial es si un nuevo tratamiento es superior a los tratamientos existentes.

En la actualidad, sabemos que algunos antidepresivos son mejores que otros y que los fármacos individuales se pueden jerarquizar según su eficacia y características de aceptabilidad (9). La investigación sobre la eficacia comparativa es un elemento clave entre los esfuerzos actuales en la reforma de atención a la salud en Europa y también en Estados Unidos (10). Priorizar esta clase de investigación en el campo de los antidepresivos plantea un reto metodológico. Para mejorar los tratamientos y los resultados en los pacientes, necesitamos estudios de fase III con un diseño de superioridad contra un principio activo comparativo seleccionado entre los fármacos más eficaces y mejor tolerados ya disponibles en el comercio a través de un proceso

metanalítico fiable y transparente. Esto establecerá un objetivo más ambicioso y clínicamente significativo y favorecerá la innovación tan necesaria en psicofarmacología para desarrollar intervenciones más eficaces. También será congruente con los requisitos éticos de no exponer a los pacientes al placebo cuando se dispone de un tratamiento eficaz.

Pese a la importancia de crear nuevas dianas, la inversión en neurociencia ya no es una prioridad principal para la industria farmacéutica. El descubrimiento de fármacos en psiquiatría es demasiado difícil para los modelos comerciales actuales. Es tiempo que el ámbito académico conjunte fuerzas con la industria y cree nuevos modelos de descubrimiento de fármacos (11) e impulse la innovación y la metodología del desarrollo de fármacos. Abandonar el requisito normal para el control con placebo en los estudios de fase III confirmadores y establecer dianas más ambiciosas para el avance en el tratamiento debería ser el primer paso atrevido.

Bibliografía

1. Institute of Medicine. Transforming clinical research in the United States: challenges and opportunities: Workshop summary. Washington: National Academies Press, 2010.
2. Khan A, Brown WA. Antidepressants versus placebo in major depression: an overview. *World Psychiatry* 2015;14:

- 294-300.
3. Papakostas GI, Østergaard SD, Iovieno N. The nature of placebo response in clinical studies of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2015;76:456-66.
4. Laughren TP. The scientific and ethical basis for placebo-controlled trials in depression and schizophrenia: an FDA perspective. *Eur Psychiatry* 2001;16:418-23.
5. Walsh BT, Seidman SN, Sysko R et al. Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing. *JAMA* 2002;287:1840-7.
6. Landin R, DeBrotta DJ, DeVries TA et al. The impact of restrictive entry criterion during the placebo lead-in period. *Biometrics* 2000;56:271-8.
7. Li T, Vedula SS, Scherer R et al. What comparative effectiveness research is needed? A framework for using guidelines and systematic reviews to identify evidence gaps and research priorities. *Ann Intern Med* 2012;156:367-77.
8. Kupfer DJ, Frank E. Placebo in clinical trials for depression: complexity and necessity. *JAMA* 2002;287:1853-4.
9. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009;373:746-58.
10. American Recovery and Reinvestment Act. Public Law 111-5, 111th Congress, 2009.
11. Norman TC, Bountra C, Edwards AM et al. Leveraging crowdsourcing to facilitate the discovery of new medicines. *Sci Transl Med* 2011;3:88mr1.

DOI 10.1002/wps.20246

El rol de autoridades sanitarias, investigadores y pacientes participantes en el incremento de la respuesta al placebo en el trastorno depresivo mayor

MAURIZIO FAVA

Clinical Trials Network and Institute (CTNI),
Massachusetts General Hospital and Harvard
Medical School, Boston, MA, USA

El panorama exhaustivo de Khan y Brown (1) proporciona numerosas oportunidades para la reflexión sobre el papel que desempeñan autoridades sanitarias, investigadores y pacientes participantes en el incremento progresivo de la respuesta a placebo en el trastorno depresivo mayor (MDD). Aducen correctamente que el DSM-III y las versiones subsiguientes han dado lugar a una expansión de la población que cumple los criterios para

ese trastorno y que algunos de los pacientes que ingresan a los estudios sobre MDD pueden tener formas cuestionables de este trastorno. Ciertamente esto no es congruente con nuestra experiencia de entrevistar en forma independiente a pacientes que se considera que cumplen los criterios para el MDD, según investigadores de los centros de investigación (2).

Khan y Brown también analizan la evidencia sólida que indica que el sesgo de los investigadores influye en la magnitud de la reducción de los síntomas para todos los tratamientos, incluido el placebo. Sus argumentos son congruentes con un análisis de nuestro grupo (3), el cual ha

demostrado magnitudes de efecto más pequeñas en estudios de antidepresivos en que se utiliza placebo activo, en comparación con los observados en estudios supuestamente con menor anonimato y con placebo inerte, y ha señalado que un estudio de la quetiapina en la depresión bipolar no demostró diferencias en la eficacia entre el tratamiento activo y el placebo en el grupo de pacientes que informaron sedación como un efecto adverso.

Aunque estoy plenamente de acuerdo con los puntos de vista de Khan y Brown sobre el rol de los pacientes participantes y los investigadores en el incremento de la respuesta al placebo en estudios sobre

antidepresivos, difiero en sus perspectivas sobre las contribuciones de las autoridades sanitarias a este problema. En concreto, aducen que las decisiones de la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos en ocasiones han influido negativamente en el diseño y la ejecución de estudios sobre antidepresivos en las últimas tres décadas, al utilizar enfoques conservadores para el diseño y el análisis de estudios. Aduciría lo opuesto: la FDA, en mi opinión, ha demostrado mucha apertura a la innovación y a diseños y métodos nuevos, pero nosotros como especialistas en psiquiatría, hemos justificado nuestras posturas conservadoras utilizando la previsión de una respuesta negativa de la FDA como un motivo para mantenerlos con diseños normales obsoletos. Me permito ofrecer algunos ejemplos.

Khan y Brown señalan la carga reglamentaria de la utilización necesaria de un control activo para establecer la sensibilidad del análisis, un enfoque que ha demostrado conducir a mayores tasas de respuesta al placebo, debido a las expectativas de mayores probabilidades de recibir una forma de tratamiento activo (4). Hasta donde puedo decirlo, este nunca ha sido un requisito reglamentario en los estudios sobre el MDD en adultos (aunque a menudo se ha recomendado), pero se convirtió en un enfoque difundido entre los patrocinadores con el propósito de desmerecer el riesgo de las inversiones en tratamientos nuevos de eficacia dudosa. De hecho, la FDA ha aprobado vilazodona como un antidepresivo, aun cuando no se cuenta con datos que implican un control activo (5).

Asimismo, Khan y Brown señalan que los datos de dosis-respuesta son un requisito reglamentario que ha conducido a la inflación de las tasas de respuesta al placebo, debido a las expectativas de mayores posibilidades de recibir una forma de tratamiento activo (4). Una vez más, aunque a la FDA le gusta que se remitan datos de dosis-respuesta, no hay un requisito oficial en la fase III y de hecho vilazodona fue aprobada con base en dos estudios en que se evaluó solo una dosis (5).

Khan y Brown también señalan que el personal de la FDA nunca ha aceptado el concepto de la respuesta terapéutica como una variable primaria válida y que la FDA considera válido sólo el empleo del cambio en las puntuaciones totales en escalas como la Escala de Hamilton para la Evaluación de la Depresión (HAM-D), o la Escala de Montgomery-Asberg para la

Evaluación de la Depresión (MADRS) como criterio principal de valoración. Una vez más, los patrocinadores han favorecido este enfoque en virtud de la mayor sensibilidad para detectar cambios de una variable continua, en comparación con una variable dicotómica, pero, de hecho, la FDA ha aceptado estudios para registro propuesto utilizando el tiempo transcurrido hasta la respuesta como el criterio principal de valoración.

Khan y Brown añaden que la FDA no acepta, contrario a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), diseños de estudios de retirada aleatorizada. De hecho, S. Borges y otros colaboradores de la División de Productos de Psiquiatría de la FDA por lo general incluyen un requisito poscomercialización para tal tipo de estudios de mantenimiento en la aprobación inicial y en efecto han publicado un artículo (6) que aprueba firmemente este diseño porque tiene una sensibilidad satisfactoria para detectar señales con los antidepresivos. En realidad, la lamotrigina fue aprobada para tratamiento de mantenimiento en el trastorno bipolar por la FDA solo con base en dos estudios de prevención de recaídas (7), es decir, ante la falta de datos y tratamiento agudo.

Otro ejemplo del empleo de la anticipación de una respuesta negativa de la FDA como un motivo para mantener diseños normalizados obsoletos es el hecho de que una serie de patrocinadores a menudo han utilizado duraciones de estudios más prolongadas "debido a que la FDA lo exige". Por el contrario, N.A. Khin y otros colegas de la División de Productos de Psiquiatría de la FDA (8) han demostrado en sus análisis combinados de 81 estudios de antidepresivos que los estudios de seis semanas tenían una mayor tasa de éxito que los estudios de ocho semanas (55% frente a 42%) y la FDA considera aceptables estudios de un tiempo tan breve como cuatro semanas.

Por último, el director de productos de psiquiatría de la FDA en esa época (9) señaló que los diseños adaptativos eran innovaciones decisivas y nuevos diseños de estudio dirigidos a reducir la respuesta placebo, como el diseño de comparación paralela secuencial, se han utilizado en estudios sobre antidepresivos de fase II y fase III (19), y los estadísticos de la FDA han publicado nuevos métodos para analizarlos (11).

Aunque es importante identificar factores que pueden haber contribuido a la res-

puesta placebo en estudios en torno a la depresión, no hay indicios de que los organismos reguladores en sí hubiesen desempeñado un papel en esto. Por el contrario, como especialidad, hemos justificado nuestras posturas conservadoras al utilizar la previsión de una respuesta negativa de la FDA como un motivo para continuar con diseños y métodos normalizados que son obsoletos.

Bibliografía

1. Khan A, Brown WA. Antidepressants versus placebo in major depression: an overview. *World Psychiatry* 2015;14:294-300.
2. Desseilles M, Witte J, Chang TE et al. Massachusetts General Hospital SAFER criteria for clinical trials and research. *Harv Rev Psychiatry* 2013;21:269-74.
3. Perlis RH, Ostacher M, Fava M et al. Assuring that double-blind is blind. *Am J Psychiatry* 2010;167:250-2.
4. Tedeschini E, Fava M, Goodness TM et al. Relationship between probability of receiving placebo and probability of prematurely discontinuing treatment in double-blind, randomized clinical trials for MDD: a meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2010;20:562-7.
5. Laughren TP, Gobburu J, Temple RJ et al. Vilazodone: clinical basis for the US Food and Drug Administration's approval of a new antidepressant. *J Clin Psychiatry* 2011;72:1166-73.
6. Borges S, Chen YF, Laughren TP et al. Review of maintenance trials for major depressive disorder: a 25-year perspective from the US Food and Drug Administration. *J Clin Psychiatry* 2014; 75:205-14.
7. McIntyre RS, Cha DS, Kim RD et al. A review of FDA-approved treatment options in bipolar depression. *CNS Spectr* 2013;18(Suppl. 1):4-20.
8. Khin NA, Chen YF, Yang Y et al. Exploratory analyses of efficacy data from major depressive disorder trials submitted to the US Food and Drug Administration in support of new drug applications. *J Clin Psychiatry* 2011;72:464-72.
9. Laughren TP. What's next after 50 years of psychiatric drug development: an FDA perspective. *J Clin Psychiatry* 2010;71:1196-204.
10. Heger M. Trial designs advance to overcome bitter pill of placebo effect. *Nat Med* 2013;19:1353.
11. Chen YF, Yang Y, Hung HM et al. Evaluation of performance of some enrichment designs dealing with high placebo response in psychiatric clinical trials. *Contemp Clin Trials* 2011;32:592-604.

DOI 10.1002/wps.20247

La reactividad de las diferentes versiones de la Escala de Hamilton para la Depresión

PER BECH

Psychiatric Research Unit, Psychiatric Centre
North Zealand, Copenhagen University Hospital,
Hillerød, Denmark

En farmacología clínica, la evidencia que demuestra que un fármaco tiene un efecto terapéutico en un trastorno médico específico se basa en dos elementos principales: superioridad del fármaco con relación al placebo en estudios clínicos aleatorizados sobre del trastorno médico que se está examinando y una relación sistemática entre la dosis del fármaco y la magnitud de la respuesta que desencadena.

En su análisis de los antidepresivos en comparación con placebo, Khan y Brown (1) concluyeron que "no se ha documentado ninguna relación dosis-respuesta clara hasta el momento para la mayor parte de los nuevos antidepresivos", en tanto que la superioridad de los antidepresivos con respecto al placebo en lo que respecta a estadística de la magnitud de efecto es de aproximadamente 0,30, un grado que les resulta "menos que impresionante".

En su análisis de los estudios a doble ciego controlados con placebo sobre los antidepresivos que se realizaron entre 1981 y 2008, Khan et al (2) observaron que la Escala de Hamilton para la Depresión (HAM-D) se había utilizado como una escala de resultados en casi todos los estudios. Sin embargo, la HAM-D en realidad se utilizó en dos diferentes versiones, la versión de 21 apartados (HAM-D-21) y la versión de 17 apartados (HAM-D-17). Se utilizó la HAM-D-21 en un tercio de los estudios y la HAM-D-17 en dos tercios. Lamentablemente, los autores que utilizan la HAM-D-21 raras veces proporcionan información sobre los resultados en la HAM-D-17. Khan y Brown (1) resaltan ahora que la diferencia entre antidepresivo y placebo parece ser mayor en estudios sobre HAM-D-21 en comparación con los estudios en los cuales se ha utilizado la HAM-D-17 como criterio de valoración. Este es un hallazgo tautológico por cuanto no se dispone de la desviación estándar de esta diferencia, lo que es el caso para la mayor parte de los estudios realizados por Khan et al (2).

Entre los estudios recopilados por Khan et al (2) es posible, no obstante, identificar 10 publicaciones en las cuales se compara la HAM-D de seis apartados (HAM-D-6) tanto con la HAM-D-17, como con la HAM-D-21 o con la HAM-D-28. La HAM-D-6 abarca los síntomas centrales de la depresión: depresión del estado de ánimo, trabajo e intereses, sentimientos de culpa, retraso psicomotor, ansiedad psíquica y somática en general (tendencia a la fatiga). Estos seis apartados tienen validez clínica y psicométrica (3). En dos de estos diez estudios se investigó una relación dosis-respuesta. Fabre et al (4) demostraron que la sertralina era significativamente superior al placebo con las tres dosis (50, 100, 200 mg al día) al utilizar la HAM-D-6, pero solo con 50 mg al día al utilizar la HAM-D-17. Liebowitz et al (5) demostraron que la desvenlafaxina era superior al placebo, tanto con la dosis de 10 mg como con la de 100 mg al día al utilizar la HAM-D-6, pero sólo con 50 mg al día al utilizar la HAM-D-17.

Un análisis de todos los estudios controlados con placebo sobre la desvenlafaxina demostró que a dosis de 200 o 400 mg al día, la magnitud del efecto fue negativa durante la primera semana de tratamiento (superioridad del placebo) cuando se utilizó HAM-D-17, pero no cuando se empleó la HAM-D-6, lo que implica que la HAM-D-17 incluye síntomas que podrían ser efectos secundarios del fármaco (6). En estudios sobre la fluoxetina controlados con placebo, en un rango de dosis de 20 a 60 mg al día la magnitud del efecto con el empleo de la HAM-D-17 fue de aproximadamente 0,30, pero al utilizar la HAM-D-6 fue de cerca de 0,40 (3). En el caso de escitalopram, una dosis de 100 mg al día logró una magnitud de efecto de 0,38 mg utilizando la HAM-D-6 y una dosis de 20 mg al día dio una magnitud de efecto de 0,61 (3).

Durante la última década, el objetivo al evaluar el efecto de un antidepresivo ha sido el episodio de remisión más que la respuesta (7). La remisión en la depresión mayor se define como un grado mínimo de los síntomas centrales de depresión (7). El síndrome reflejado por la HAM-D-6 es una medida unidimensional para dianas farmacológicas espe-

cíficas, y una puntuación umbral inferior a 5 indica que los síntomas individuales de la escala sólo se presentan en un grado muy dudoso (remisión).

Khan y Brown (1) hacen alusión a las Alternativas de Tratamiento Secuenciadas para Aliviar la Depresión (STAR*D) como un ejemplo de una respuesta deficiente al tratamiento con citalopram. De hecho, al utilizar la definición habitual de remisión (HAM-D-17: <8), sólo aproximadamente un 36% de los pacientes logró la remisión. Sin embargo, al utilizar una puntuación de <5 en la HAM-D-6 como la definición de la remisión, aproximadamente un 45% de los pacientes en ese estudio logró una remisión ($p < 0,001$) (8).

Desde un punto de vista estadístico, los estudios fallidos son solo una consecuencia de la potencia insuficiente, ya que la imposibilidad para rechazar la hipótesis nula inherentemente se asocia a una baja potencia estadística. Esto se ejemplificó recientemente en un reanálisis de un estudio fallido en que se había utilizado la HAM-D-17 para evaluar el efecto de la eritropoyetina como tratamiento aumentado en pacientes con depresión resistente al tratamiento (9). Al enfocarse en la HAM-D-6 se necesitan menos pacientes para rechazar la hipótesis nula.

Desde el punto de vista psicométrico, Khan y Brown (1) correctamente se enfocan en el empleo de la HAM-D-17 como el principal factor para la magnitud de efecto "menos impresionante" de 0,30 y la falta de una relación dosis-respuesta. Sin embargo, no está justificada su solución para implementar una versión de la HAM-D más extensa (HAM-D-21). La solución es implementar la subescala breve, clínica y psicométrica-mente válida (HAM-D-6).

La utilización de la HAM-D-6 como un criterio de valoración en estudios clínicos de los antidepresivos controlados con placebo aumenta la magnitud del efecto a 0,40, lo que es indicativo de significación clínica. Al emplear la HAM-D-6 como criterio de valoración se ha establecido una relación dosis-respuesta para los antidepresivos más nuevos como escitalopram y desvenlafaxina. Además, se necesitarían entonces menos

pacientes para identificar el efecto anti-depresor en estudios controlados, lo cual tiene importantes implicaciones éticas (menos pacientes necesitan recibir placebo).

En mi opinión, necesitamos tratar de establecer la "remisión con la dosis" más que la relación dosis-respuesta en estudios futuros sobre los antidepresivos. La HAM-D-6 contiene los síntomas centrales de la depresión mediante los cuales se define el episodio de depresión.

Bibliografía

1. Khan A, Brown WA. Antidepressants versus placebo in major depression: an overview. *World Psychiatry* 2015;14:294-300.
2. Khan A, Bhat A, Kolts R et al. Why has the antidepressant-placebo difference in antidepressant clinical trials diminished over the past three decades? *CNS Neurosci Ther* 2010;16:217-26.
3. Bech P. Is the antidepressive effect of second-generation antidepressants a myth? *Psychol Med* 2010;40:181-6.
4. Fabre LF, Abuzzahab FS, Amin M et al. Sertraline safety and efficacy in major depression: a double-blind fixed-dose comparison with placebo. *Biol Psychiatry* 1995;38:592-602.
5. Liebowitz MR, Manley AL, Padmanabhan SK et al. Efficacy, safety, and tolerability of desvenlafaxine 50 mg/day and 100 mg/day in outpatients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1877-90.
6. Bech P, Boyer P, Germain JM et al. HAM-D17 and HAM-D6 sensitivity to change in relation to desvenlafaxine dose and baseline depression severity in major depressive disorder. *Pharmacopsychiatry* 2010;43:271-6.
7. Rush AJ, Kraemer HC, Sackeim HA et al. Report by the ACNP Task Force on response and remission in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:1841-53.
8. Ostergaard SD, Bech P, Trivedi MH et al. Brief, unidimensional melancholia rating scales are highly sensitive to the effect of citalopram and may have biological validity: implications for the Research Domain Criteria (RDoC). *J Affect Disord* 2014;163:18-24.
9. Ostergaard SD, Bech P, Miskowiak KW. Fewer study participants needed to demonstrate superior antidepressant efficacy when using the Hamilton melancholia subscale (HAM-D6) as outcome measure. *J Affect Disord* (in press).

DOI 10.1002/wps.20248

¿Qué tal si un efecto placebo explicase toda la actividad de los fármacos para tratar la depresión?

PIM CUIJPERS¹, IOANA A. CRISTEA²

¹Department of Clinical Psychology, Faculty of Psychology and Education, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands, ²Department of Clinical Psychology and Psychotherapy, Babes Bolyai University, Cluj, Romania

Muchos estudios aleatorizados han demostrado que cuando los pacientes deprimidos no reciben un tratamiento activo, por ejemplo, se les administra un comprimido de placebo, una gran parte de ellos mejora de todas formas. Esta mejoría en parte es explicable por la remisión natural o por las expectativas que tienen los pacientes de que un tratamiento tendrá un efecto en sus problemas (aun cuando reciban un placebo). El corolario es que muchos pacientes remiten aun cuando se sometan a tratamientos exóticos, como tango argentino, nadar con delfines u horticultura (1-3).

Este fenómeno dificulta analizar los efectos adicionales de tratamientos específicos. Esto no solo es aplicable a la farmacoterapia, sino también a las psicoterapias para la depresión. En un metanálisis reciente, descubrimos que un 62% de los pacientes que cumplía los criterios para una depresión mayor al inicio ya no cumplían estos criterios después del tratamiento (4). Sin embargo, entre los pacientes que sólo recibían el tratamien-

to habitual, un 48% tampoco cumplió los criterios para el trastorno depresivo mayor. Así que los terapeutas pueden considerar que más de un 60% de los pacientes mejoran gracias a la psicoterapia, cuando en realidad la ventaja adicional de la psicoterapia con respecto al tratamiento habitual es de sólo un 14%. Khan y Brown (5) indican que ocurren resultados diferentes para la farmacoterapia, con una reducción de los síntomas en un 40% con antidepresivos y en un 30% con placebo. Esto es congruente con la conclusión de Kline en 1964 según la cual "en el tratamiento de la depresión se tiene un aliado en el hecho de que la mayoría de las depresiones terminan en remisiones espontáneas" (6).

Dada la gran proporción de pacientes que presentan remisión espontánea, tanto pacientes como terapeutas fácilmente pueden llegar a la conclusión de que su tratamiento es muy satisfactorio, cuando en realidad los efectos de este tratamiento pueden ser solo moderados. Esto también explica por qué los tratamientos exóticos antes señalados son considerados como eficaces por algunos investigadores, en tanto que la mayoría de los profesionales clínicos considerarían que los efectos específicos de tales tratamientos no son muy creíbles. "Sin embargo, vemos que los

pacientes mejoran", es una frase que suelen utilizar quienes apoyan tales tratamientos.

Debido a la discrepancia entre la tasa relativamente alta de remisión espontánea y el bajo valor adicional del tratamiento específico (farmacológicos y psicológicos), surgen varios aspectos importantes. Una cuestión es que estos tratamientos realmente tienen algún efecto. Desde luego, los estudios aleatorizados muestran que la farmacoterapia y la psicoterapia son eficaces para tratar la depresión, con magnitudes de efecto pequeñas, de 0,30 para los antidepresivos (5) y 0,25 para las psicoterapias (7). No obstante, también sabemos que estos efectos son mucho más intensos cuando no se toma en cuenta el riesgo de sesgo. De hecho, sólo los estudios de la máxima calidad muestran tales efectos pequeños y únicamente después que se ha hecho el ajuste con respecto al sesgo de publicación.

Pero supongamos que todavía hay un sesgo inherente a estos estudios. Por ejemplo, puesto que los pacientes que obtienen un placebo saben que no están recibiendo medicación activa porque no están presentando efectos secundarios, esto disuelve el anonimato y sirve para reducir sus expectativas. Un metanálisis de estudios con placebos activos apuntó exactamente hacia esta dirección (8). O las opciones de los

investigadores pueden influir en los resultados del estudio en formas que simplemente se desconocen, por ejemplo, al seleccionar a los pacientes que se espera que respondan bien al tratamiento pero no al placebo (9). Los efectos de los tratamientos activos son tan de escasa envergadura que sólo un leve retoque a causa de algún sesgo puede intensificarlos, y volverlos clínicamente irrelevantes. Lo mismo es aplicable para las psicoterapias. Sus efectos comparados con el comprimido de placebo son muy pequeños y, puesto que no se puede efectuar enmascaramiento completo a los pacientes, las expectativas pueden tener un efecto considerable sobre los resultados. Solo un pequeño ajuste a causa de un riesgo de sesgo desconocido podría desplazar estos efectos también hacia la irrelevancia clínica.

La otra implicación es que la investigación se debiera enfocar mucho más en cómo tiene lugar la remisión espontánea. Ahora, la mayor parte de la investigación está enfocada en los cambios cerebrales y los mecanismos psicológicos intervienen en la acción de las terapias biológicas y psicológicas. Sin embargo, el proceso a través del cual ocurre la remisión espontánea, tiene por lo menos la misma importancia que los mecanismos a través de los cuales operan estos tratamientos específicos, sobre todo porque su eficacia adicional no es tan alta como se ha considerado por mucho tiempo.

De ahí que un problema clínico que

exige mucha más investigación es por qué mecanismos se puede utilizar la remisión espontánea. Por ejemplo, puede suponerse que cuando las expectativas de resultados son mayores, es más probable que ocurra la remisión espontánea. Si comprendiésemos mejor este proceso, podríamos identificar formas de optimizar expectativas y así incrementar las tasas de remisión. Esto tarde o temprano reduciría la contribución relativa de los tratamientos actuales hacia la remisión, aunque todavía pueden conducir a mejores resultados para los pacientes.

Khan y Brown llegan a la conclusión de que los efectos de los antidepresivos son moderados y otra investigación muestra que lo mismo es aplicable a los tratamientos psicológicos para la depresión. Aducimos que la alta tasa de remisión espontánea introduce considerable confusión sobre la eficacia de los tratamientos. A fin de mejorar los resultados para los pacientes, tenemos que afrontar hechos y enfocarnos mucho más en el proceso del restablecimiento natural, en vez de en las contribuciones limitadas de tratamientos específicos.

Bibliografía

1. Pinniger R, Brown RF, Thorsteinsson EB et al. Argentine tango dance compared to mindfulness meditation and a waiting-list

- control: a randomised trial for treating depression. *Complement Ther Med* 2012; 20:377-84.
2. Kamioka H, Tsutani K, Yamada M et al. Effectiveness of horticultural therapy: a systematic review of randomized controlled trials. *Complement Ther Med* 2014; 22:930-43.
3. Kamioka H, Okada S, Tsutani K et al. Effectiveness of animal-assisted therapy: a systematic review of randomized controlled trials. *Complement Ther Med* 2014; 22:371-90.
4. Cuijpers P, Karyotaki E, Weitz E et al. The effects of psychotherapies for major depression in adults on remission, recovery and improvement: a meta-analysis. *J Affect Disord* 2014;159:118-26.
5. Khan A, Brown WA. Antidepressants versus placebo in major depression: an overview. *World Psychiatry* 2015;14: 294-300.
6. Kline N. The practical management of depression. *JAMA* 1964;190:122-30.
7. Cuijpers P, Turner EH, Mohr DC et al. Comparison of psychotherapies for adult depression to pill placebo control groups: a meta-analysis. *Psychol Med* 2014;44: 685-95.
8. Moncrieff J, Wessely S, Hardy R. Active placebos versus antidepressants for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1:CD003012.
9. Iovieno N, Papakostas GI. Correlation between different levels of placebo response rate and clinical trial outcome in major depressive disorder: a metaanalysis. *J Clin Psychiatry* 2012;73:1300-6.

DOI 10.1002/wps.20249

Estudio aleatorizado, controlado y pragmático de la psicoterapia psicoanalítica a largo plazo para la depresión resistente al tratamiento: el Estudio de Tavistock sobre la Depresión del Adulto (TADS)

PETER FONAGY¹, FELICITAS ROST², JO-ANNE CARLYLE², SUSAN MCPHERSON³, RACHEL THOMAS², R.M. PASCO FEARON¹, DAVID GOLDBERG⁴, DAVID TAYLOR²

¹Research Department of Clinical, Educational and Health Psychology, University College London, London, UK; ²Adult Department, Tavistock & Portman NHS Foundation Trust, London, UK; ³School of Health and Human Sciences, University of Essex, Colchester, UK; ⁴Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK

En este estudio aleatorizado, controlado y pragmático se evaluó la eficacia de la psicoterapia psicoanalítica a largo plazo (LTPP) como adyuvante al tratamiento habitual (TAU) de acuerdo con las directrices nacionales del Reino Unido (TAU), se comparó el TAU solo en pacientes con depresión mayor a largo plazo en quienes habían fracasado por lo menos dos tratamientos diferentes y que se consideraron como portadores de depresión resistente al tratamiento. Los pacientes (N=129) fueron alistados en consultorios de atención primaria y asignados de manera aleatoria a las dos condiciones de tratamiento. Se les evaluó a intervalos de seis meses durante los 18 meses de tratamiento, y a 24, 30 y 42 meses de seguimiento. La medición del criterio principal de valoración fue la versión de 17 apartados de la Escala de Hamilton para la Evaluación de la Depresión (HDRS-17), y se definió la remisión completa como una puntuación en HDRS-17 de ≤ 8 , y la remisión parcial se definió como una puntuación en HDRS-17 de ≤ 12 . Los criterios secundarios de valoración comprendieron la depresión autonotificada, según se evaluó mediante el Inventario de Beck sobre la Depresión - II, el funcionamiento social según se evaluó mediante la Evaluación Global del Funcionamiento, el bienestar subjetivo según se evaluó mediante los Resultados Clínicos en la Evaluación Sistemática - Medidas de Resultados, y la satisfacción con las actividades generales según se evaluó mediante el Cuestionario de Disfrute y Satisfacción con la Calidad de Vida. La remisión completa fue infrecuente en los dos grupos al final del tratamiento (9,4% en el grupo con LTPP frente a 6,5% en el grupo de control) así como en el seguimiento a 42 meses (14,9% frente a 4,4%). La remisión parcial fue no significativamente más probable en el grupo con LTPP que en el grupo de control al final del tratamiento (32,1% frente a 23,9%; $p = 0,37$), pero surgieron diferencias significativas durante el seguimiento (24 meses: 38,8% frente a 19,2% $p = 0,03$; 30 meses: 34,7% frente a 12,2% $p = 0,008$; 42 meses: 30,0% frente a 4,4%; $p = 0,001$). Las puntuaciones de depresión basadas en observador y autonotificadas mostraron reducciones más acentuadas en el grupo que recibió LTPP, junto con mayores mejoras en las medidas del ajuste social. Estos datos parecen indicar que la LTPP puede ser útil para mejorar el resultado a largo plazo en la depresión resistente al tratamiento. Las evaluaciones al final del tratamiento o los seguimientos breves pueden pasar por alto el surgimiento de una ventaja terapéutica tardía.

Palabras clave: Depresión resistente al tratamiento, psicoterapia psicoanalítica, tratamiento a largo plazo, efecto terapéutico tardío

(World Psychiatry 2015;14:312-321)

El potencial para seguir una evolución crónica con recaídas es la parte sustancial de lo que hace de la depresión uno de los factores más importantes que contribuye a la morbilidad de las enfermedades humanas en todo el mundo (1-2). Los tratamientos del trastorno depresivo mayor por lo general tienen magnitudes de efecto medianas (3), pero los estudios de observación y los ensayos constantemente informan altas tasas de falta de respuesta (4,5), de manera que un 12% a un 20% de los pacientes deprimidos no se benefician incluso de múltiples esquemas de tratamiento (6). A esto suele denominarse depresión resistente al tratamiento.

Los análisis sistemáticos recientes de la investigación del tratamiento de este grupo de pacientes, considerados por separado (7) o en combinación con trastorno del depresivo mayor crónico (8), han revelado que los estudios existentes en su mayor parte son de calidad y diseño deficientes (9). Los ensayos de nuevos tratamientos de neuromodulación —como la estimulación magnética transcraneal repetitiva (10), la estimulación cerebral profunda (11) y la estimulación del nervio vago (12) — en estos pacientes ha mostrado limitaciones importantes. Existe alguna evidencia que respalda el aumento de la medicación antidepressiva inicial con otras clases de fármacos (por ejemplo, antipsicóticos atípicos) (7), o la psicoterapia cog-

nitiva conductual (CBT) como adyuvante a tal medicación (8,13), por lo menos para los pacientes con depresión mayor pero no crónica (episodio de ≤ 2 años) (14).

Se está acumulando evidencia indicativa de que, para que sean eficaces, las intervenciones terapéuticas en la depresión resistente al tratamiento pueden necesitar ser más prolongadas y más complejas que los tratamientos de primera opción de la depresión (15) y que los tratamientos debieran ser más prolongados (16).

Se dispone de alguna evidencia empírica para las psicoterapias psicodinámicas a corto plazo en el tratamiento de la depresión (por ejemplo, 17). Sin embargo, dada la probabilidad de que se necesite una intervención más prolongada, estos tratamientos pueden tener escasa relevancia para las poblaciones de pacientes resistentes al tratamiento (18).

La obtención de evidencia en torno a la eficacia de los tratamientos psicoanalíticos a más largo plazo, más intensivos, se haya en sus etapas tempranas (19). En un metanálisis reciente se identificaron 27 estudios, la mayor parte de ellos de observación o casi aleatorizados, en que los grupos se equipararon en forma retrospectiva (20). En un estudio casi aleatorizado pero por lo demás metodológicamente sólido, se determinó que la psicoterapia psicodinámica a largo plazo era menos eficaz a

corto plazo que las terapias de enfoque breve en una muestra de pacientes con trastornos afectivos. Sin embargo, después del seguimiento a tres años, se observó que la psicoterapia psicodinámica a largo plazo era superior (21).

A pesar de sus diversas deficiencias metodológicas, los hallazgos de estudios con un periodo de seguimiento de múltiples años indica que puede tener ventajas la psicoterapia psicodinámica a largo plazo (≥ 50 sesiones) en pacientes con depresión (20,22), sobre todo a más largo plazo (18,23).

Dadas las limitaciones de la base de evidencia en torno al control de la depresión resistente al tratamiento, en el presente estudio, aleatorizado y controlado pragmático se evaluó si este trastorno tiene más probabilidades de mejorar cuando se proporciona psicoterapia psicoanalítica a largo plazo (LTPP), además del tratamiento habitual (TAU) según las directrices nacionales del Reino Unido, pero excluyendo las formas de psicoterapia a corto plazo recomendadas por tales directrices. Planteamos la hipótesis, con base en la evidencia acumulada de estudios no aleatorizados controlados (20-22), de que el efecto de la LTPP se incrementaría en el curso de un periodo de seguimiento más prolongado que el habitual.

MÉTODOS

Diseño del estudio y participantes

Se alistó a los pacientes en consultorios de atención primaria entre febrero de 2002 y mayo de 2009 y se valoraron en el Servicio de Adultos de The Tavistock & Portman - Foundation Trust de Nacional Health Service (NHS) en Londres. No se les remuneró y consintieron en participar en el estudio solo después de recibir una descripción completa por escrito y una explicación detallada del estudio.

Después de la valoración inicial, un estadístico independiente ajeno al centro de investigación llevó a cabo la distribución aleatoria a un esquema de 18 meses con LTPP más TAU o TAU solo, utilizando un programa de minimización estocástica (MINIM) para equilibrar factores como género sexual, gravedad de la depresión (puntuaciones de 21 a 39 o 40+ en el Inventario de Beck para la Depresión - II, BDI-II (24)), y medicación (con/sin). Luego se efectuó seguimiento a los pacientes durante 24 a 42 meses después de la distribución aleatoria de acuerdo con un diseño de análisis por intención de tratar.

Se publicó la metodología por anticipado a la conclusión del estudio y al análisis de los datos (25). El protocolo del estudio se registró en el Registro de Número de Estudio Aleatorizado Controlado Internacional (ISRCTN40586372) y fue aprobado por el Consejo de Análisis Internacional del Comité de Ética de Investigación de NHS West Midlands (MREC02/07/035).

En total, a 308 pacientes se les efectuó detección para determinar la elegibilidad. De éstos, 235 acudieron para entrevista. Los criterios de inclusión fueron: edad 18 a 65 años; diagnóstico de trastorno depresivo mayor según el DSM-IV actual y conforme se verificó mediante la Entrevista Clínica Estructurada para el DSM-IV (SCID-I, 26); duración mínima de dos años del episodio de depresión actual; puntuación mínima de 14 en la versión de 17 apartados de la Escala de Hamilton para Evaluación de la Depresión (HDRS-17, 27) y de 21 en el BDI-II; y en por lo menos dos tentativas de tratamiento fallidas (obteni-

das en entrevista y verificadas por los registros médicos), una de las cuales debe haber incluido el tratamiento con una medicación antidepresiva y la otra, con medicación antidepresiva o intervención psicológica. Los criterios de exclusión fueron: haber recibido psicoterapia psicodinámica en los últimos dos años; recibirla en la actualidad o haberla recibido en los últimos cinco años, cumpliendo los criterios del DSM-IV para el trastorno psicótico o el trastorno bipolar I; haber recibido atención psiquiátrica por dependencia de sustancias en los últimos dos años; discapacidad de aprendizaje moderada o grave; y signos de un trastorno cerebral orgánico. No se llevó a cabo ninguna evaluación para la supuesta adecuación o no adecuación de las formas de terapia psicoanalítica.

Tratamientos

La LRPP consistió en 60 sesiones (de 50 minutos) de psicoterapia psicoanalítica individual aplicada una vez a la semana durante 18 meses. El manual de tratamiento (28) describe la intervención y los métodos, si están basados en el punto de vista de que la depresión es un derivado de dificultades actuales en la vida que surgen de la ambivalencia dolorosa y continuada inicialmente percibida en relación con las personas de mayor significancia emocional para el paciente en una etapa temprana en el curso de su evolución.

La teoría empleada en la LTPP presupone que en los pacientes con depresión resistente a tratamiento, los problemas del funcionamiento psicosocial alteran la búsqueda de ayuda y las conductas de tratamiento de la enfermedad, y también pueden tener una repercusión emocional en los proveedores de atención y servicios a la salud en una forma que afecta a la atención que ofrecen (29,30). La LTPP permite a estos pacientes interiorizar gradualmente una capacidad psicológica para relacionarse con experiencias personales patógenas, memorias, sentimientos, creencias y relaciones, de una manera reflexiva y también a la vez más activa (31).

Todos los terapeutas ($N = 22$; años promedio de experiencia: 17,45) tenían una capacitación en salud mental y una formación aprobada por el Consejo Psicoanalítico Británico. Todas las sesiones de terapia se grabaron en audio. Se evaluó la fidelidad al tratamiento con el Proceso de Psicoterapia de 100 apartados Q-Sort (32). Se evaluaron tres sesiones seleccionadas de manera aleatoria, a partir de las fases inicial, media y final de cada tratamiento (183 sesiones en total). La fiabilidad entre los evaluadores, evaluada en una submuestra de 90 sesiones, fue excelente: coeficientes de correlación intraclase (ICC) después de la corrección de Spearman-Brown, fluctuó de 0,68 a 0,98 (media 0,87). Como es de esperar, el análisis reveló que en un 82,2% de los casos se obtuvo la correlación más alta con el prototipo psicodinámico (media de $r = 0,45$; $p < 0,001$), y los restantes (17,8%) se parecieron más al prototipo de CBT (media de $r = 0,28$, $p < 0,05$).

El tratamiento habitual consistió en intervenciones dirigidas por el médico que remitió al paciente. Estas podrían consistir en remisión para atención por otros especialistas. En el NHS del Reino Unido, la gama de estas intervenciones se define y en cierto grado se especifica en las directrices de tratamiento del National Institute of Clinical Excellence (33). La remisión a la psicoterapia psicoanalítica no está dentro de la guía. En el gru-

po con LTPP no se permitieron las formas de psicoterapia a corto plazo incluidas en las directrices. Los tratamientos administrados se registraron utilizando el Inventario de Recepción de Servicio del Cliente (34) y registros de atención a la salud.

Evaluaciones

Las evaluaciones se basaron en datos obtenidos al ingreso en el estudio; a los 6, 12 y 18 meses en el curso del tratamiento, y a los 24, 30 y 42 meses durante el seguimiento.

El criterio principal de valoración fue la HDRS-17, modificada para incluir incrementos en el sueño, apetito y peso corporal (35). Entrevistadores capacitados con enmascaramiento relacionado con la condición de tratamiento llevaron a cabo las evaluaciones. Se registraron todas las evaluaciones y todas las entrevistas fueron evaluadas doblemente por un codificador independiente con anonimato, para establecer la fiabilidad entre los evaluadores. Se obtuvo una correlación intraclass (ICC) de 0,89 para la puntuación total en HDRS-17 con las siguientes bandas de gravedad: 0-7 no deprimido, 8-13 depresión leve, 14-18 depresión moderada; 19-22 depresión grave, ≥ 23 depresión muy grave. Se definió la remisión completa con una puntuación de HDRS-17 de 8 o menos (36). De acuerdo con Hollon et al (14), se consideró que las puntuaciones de ≤ 12 en HDRS-17 cumplían los criterios para la remisión parcial.

Los criterios de valoración secundarios comprendieron la depresión autonotificada según se evaluó mediante el BDI-II; el funcionamiento social según se evaluó mediante la Evaluación Global del Funcionamiento (GAF; 37); el bienestar subjetivo según se evaluó mediante Resultados Clínicos en la Evaluación Sistemática - Criterios de Valoración (CORE-OM, 38); y la satisfacción con las actividades generales según se evaluó mediante el Cuestionario de Calidad de Vida, Disfrute y Satisfacción (Q-LES-Q, 39).

Análisis estadístico

El análisis de los datos fue por intención de tratar. Todos los análisis se llevaron a cabo utilizando Stata Statistical Software Release 14 (40). Los cálculos de la potencia se basaron en el análisis estadístico de datos de otro estudio de la terapia psicodinámica a largo plazo, con una población similarmente heterogénea (41). Conservadoramente asumimos un coeficiente de correlación intra-clase para los terapeutas de 0,05: con un mínimo de 10 terapéuticas que aplicaron cada terapia, y cada uno atendió a un promedio de cinco pacientes; el estudio con $N = 129$ tiene una potencia de un 80% para rechazar la hipótesis nula de la equivalencia con un margen de no infidelidad igual a una magnitud de efecto de 0,5, utilizando un intervalo de confianza unilateral del 95%, sobre la base de una tasa del 80% de seguimiento a los 42 meses. Se evaluó la adecuación de la aleatorización mediante comparaciones intergrupales de las características iniciales en todas las medidas, utilizando pruebas de la χ^2 para las variables dicotómicas y la estadística de Kruskal-Wallis y las pruebas de la t para los datos de cuenta e intervalo.

Las diferencias de tratamiento y los cambios con el tiempo fueron analizados utilizando el paquete STATA ME, que encaja en los modelos de efectos mixtos (también conocidos como

modelos multinivel y modelos jerárquicos) para diversas distribuciones de la respuesta condicionada a los efectos aleatorios con distribución normal (42). Los modelos de efectos mixtos utilizan todos los datos disponibles. Se utilizó el procedimiento MIXED para las variables continuas, incluyendo las puntuaciones en HDRF-17, BDI-II y Q-LES-Q. Se utilizó MELOGIT para las variables categóricas. Con los criterios de valoración que resultaron muy positivamente sesgados, se aplicaron modelos de regresión probit ordenados de efectos mixtos multinivel (MEOPROBIT). Todos los parámetros del modelo para las variables continuas se presentaron aquí como efectos normalizados parciales. Los correspondientes a variables categóricas se presentaron como oportunidades relativas (OR) condicionales.

Los lapsos de evaluación de seis tiempos se codificaron como -7 (inicios), -6 (seis meses), -5 (12 meses), -4 (18 meses) del periodo de análisis y -3 (24 meses), -2 (30 meses) y 0 (42 meses) del seguimiento, en todos los modelos donde se contó con los datos de cada seis meses, implicando con ello que los coeficientes de regresión que implicaban el tiempo medían la tasa lineal de cambio desde el inicio hasta el seguimiento a 42 meses, y los interceptos de regresión hacían referencia a diferencias de grupo en el último lapso de seguimiento. Inicialmente se ajustaron los modelos con interceptos aleatorios. Se añadieron las pendientes aleatorias cuando las pruebas de cociente de probabilidad indicaron una mejora significativa de la adaptación. En los modelos preliminares, hubo evidencia de sólidos efectos no lineales en el cambio en los dos grupos de pacientes. Por consiguiente, se incluyó una variable de tiempo cuadrático en todos los modelos, pero se eliminó si la prueba del cociente de probabilidad indicó una mejora no significativa en la adaptación.

Las medidas de variables categóricas se ajustaron mejor mediante un modelo logístico de interceptos aleatorios y pendientes de probabilidades proporcionales. Las variables continuas se representaron mejor mediante un modelo de interceptos y pendientes aleatorios lineales. Donde los datos tuvieron un sesgo previamente positivo, ajustamos los modelos de regresión probit ordenado a múltiples efectos multinivel donde los valores actuales obtenidos mediante la variable dependiente fueron irrelevantes, excepto que se asumió que los valores más extensos se correspondían con resultados "más altos". Dado que el grupo con LTPP resultó significativamente mejor educado, pese a la asignación aleatoria a grupos de tratamiento, los efectos para todas las variables fueron ajustados incorporando además covariables para una mayor formación educativa en todos los modelos ajustados. El ajuste con respecto a la formación educativa también sirvió para ajustar con respecto a las asimetrías correlacionadas observadas en el empleo y en ser receptor de prestaciones estatales (asistencia social).

Sólo se presentaron aquí las variables del modelo primario directamente relevantes a los objetivos del estudio. Estas son: la significancia global del modelo (estadística de la X^2 de Wald); las diferencias de grupo modeladas (por intención de tratar) a los 42 meses (indicando si la LTPP más TAU era mejor o peor que el TAU solo en el último lapso de seguimiento); la tasa lineal de cambio desde el inicio hasta los 42 meses para los dos grupos se combinó (indicando el grado en el cual los participantes mejoraron o se agravaron en el curso de 3,5 años del estudio); y la tasa diferencial de cambio para el grupo con LTPP (indicando si la tasa de mejora o deterioro en este grupo fue sustancialmente mayor que en el grupo de control).

Tabla 1. Características demográficas y clínicas previas al tratamiento de los grupos con LTPP y de control

	Grupo con LTPP (N = 67)	Grupo de control (N = 62)
Edad (años, media ± DE)	42.7 ± 10.4	46.1 ± 9.9
Género (femenino, %)	66.7	66.1
Actualmente casado o en cohabitación (%)	17.9	17.7
Viven solos (%)	82.1	82.3
Educación terciaria (%)**	59.7	35.5
Empleo actual (%)*	52.2	29.0
Recibe prestaciones estatales (%)**	41.8	64.5
Duración de la enfermedad depresiva (años, media ± DE)	24.4 ± 11.6	19.6 ± 10.8
Duración de episodio actual (años, media ± DE)	3.7 ± 3.4	3.8 ± 2.6
Tentativas de tratamiento previamente fallidas (N, media ± DE)	3.5 ± 1.4	3.9 ± 1.8
Tentativas de suicidio previas (N, media ± DE)	0.9 ± 1.3	0.9 ± 1.3
Puntuación en HDRS-17 (media ± DE)	19.8 ± 5.1	20.4 ± 4.9
Depresión grave o muy grave en HDRS-17 (%)	53.7	59.6
Depresión moderada en HDRS-17 (%)	34.3	33.9
Depresión leve HDRS-17 (%)	11.9	6.5
Puntuación en BDI-II (media ± DE)	36.5 ± 10.1	36.7 ± 9.5
Depresión grave en BDI-II (puntuación >29) (%)	74.6	77.4
Cualquier trastorno por ansiedad concomitante (%)	73.1	77.4
Cualquier trastorno por uso de sustancias concomitante (%)	19.4	17.7
Cualquier trastorno de la conducta alimentaria concomitante (%)	16.4	9.7
Diagnósticos del eje I actual (N, media ± DE)	3.5 ± 1.4	3.2 ± 1.4
Puntuación en GAF (media ± DE)	49.1 ± 7.0	48.8 ± 6.1
GAF <50 (%)	53.7	56.5
Puntuación de angustia global en CORE (media ± DE)	22.8 ± 6.0	22.5 ± 6.1
Angustia grave en CORE (puntuación >26) (%)	44.5	40.0

LTPP, psicoterapia psicoanalítica a largo plazo, HDRS-17, Escala de Hamilton para Evaluación de la Depresión de 17 apartados; BDI-II Inventario de Beck para la Depresión - II; GAF, Evaluación Global del Funcionamiento; CORE, Resultados Clínicos en la Evaluación Sistemática.

*p<0,02, **p<0,01

RESULTADOS

Características iniciales

Los 42 pacientes que después de la entrevista rehusaron participar no tuvieron diferencias significativas en cualquier variable clínica con respecto a los que aceptaron hacerlo.

En la Tabla 1 se resumen las características demográficas y clínicas previas al tratamiento de los 129 pacientes que fueron

distribuidos de manera aleatoria a las dos condiciones de tratamiento. La mayor parte de estos pacientes tuvieron calificaciones dentro del rango de gravedad, tanto en la HDRS-17 como en el BDI-II. El promedio notificado de casi cuatro tentativas de tratamiento previamente fallidas y la puntuación promedio en GAF de <50 también resaltan la considerable dificultad clínica que presenta el grupo de pacientes con depresión grave y crónica.

El flujo de pacientes se muestra en la Figura 1. La deserción en el curso de cuatro años fue relativamente baja (25%). Los valores faltantes no representaron un problema importante: en todos los lapsos de seguimiento se contó con las observaciones para 52% de las variables primarias y 75% de las variables secundarias. No hubo ninguna diferencia en la distribución de las categorías de los pacientes que concluyeron el estudio entre los grupos de tratamiento ($\chi^2 = 1,87$, $df = 2$; $p = 0,18$).

Los dos grupos no mostraron diferencias significativas en alguna característica previa al tratamiento, excepto que los pacientes distribuidos en forma aleatoria al grupo con LTPP tuvieron una formación educativa más de tercer nivel ($p < 0,01$), con más frecuencia tenían empleo ($p < 0,02$) y recibían menos prestaciones estatales ($p < 0,02$) (véase Tabla 1). En todos los análisis subsiguientes se efectuó el control estadístico con respecto a esta asimetría.

Datos resultantes

La remisión completa (HDRS ≤ 8) fue infrecuente en los dos grupos al final del tratamiento (9,4% frente a 6,5%; $\chi^2 = 0,3$; $p = 0,59$; riesgo relativo, RR=1,4; IC del 95%: 0,3 a 5,8; número de pacientes que es necesario tratar, NNT=34) y en el seguimiento a 42 meses (14,9% frente a 4,4%; $\chi^2 = 2,9$; $p = 0,09$; RR=3,4; IC del 95%: 0,7 a 15,6; NNT=9,6).

Según se muestra en la Tabla 2, la remisión parcial (HDRS ≤ 12) fue no significativamente más probable en el grupo con LTPP que en el grupo de control al final del tratamiento (32,1% frente a 23,9%; $\chi^2 = 0,8$; $p = 0,37$; RR=1,3; IC del 95%: 0,6 a 2,5; NNT=12,3), pero surgieron diferencias significativas durante el seguimiento (a los 24 meses: 38,8% frente a 19,2%; $\chi^2 = 4,5$; $p = 0,03$, RR=2,0; IC del 95%: 1,1 a 4,1; NNT=5,1, en 30 meses: 34,7% frente a 12,2%; $\chi^2 = 6,9$; $p = 0,008$, RR=2,8; IC del 95%: 1,2 a 6,6; NNT=4,5; a los 42 meses: 30,0% frente a 4,4%; $\chi^2 = 10,3$, $p = 0,001$, RR=6,7; IC del 95%: 1,6 a 28,3; NNT=3,9).

Las probabilidades de remisión parcial aumentaron para los dos grupos durante un periodo del análisis, pero fue 40% más alta por un periodo de seis meses para el grupo con LTPP. La diferencia entre las probabilidades estimadas fueron significativas en 24 meses ($\Delta = 1,1$; IC del 95%: 0,08-2,1; $p = 0,034$); 30 meses ($\Delta = 1,5$; IC del 95%: 0,32-2,5; $p = 0,012$); 36 meses ($\Delta = 1,8$; IC del 95%: 0,50-3,1; $p = 0,007$) y 42 meses ($\Delta = 2,1$; IC del 95%: 0,064-3,6; $p = 0,005$).

La media en las puntuaciones en HDRS-17 para todos los puntos de seguimiento se despliegan en la Tabla 3. La diferencia entre las medias de grupo se volvió significativa sólo a los 24 meses. La disminución lineal de las puntuaciones en la depresión fueron significativamente mayores para el grupo con LTPP ($p < 0,05$). El modelo generó una diferencia significativa entre los grupos a los 42 meses ($p < 0,01$).

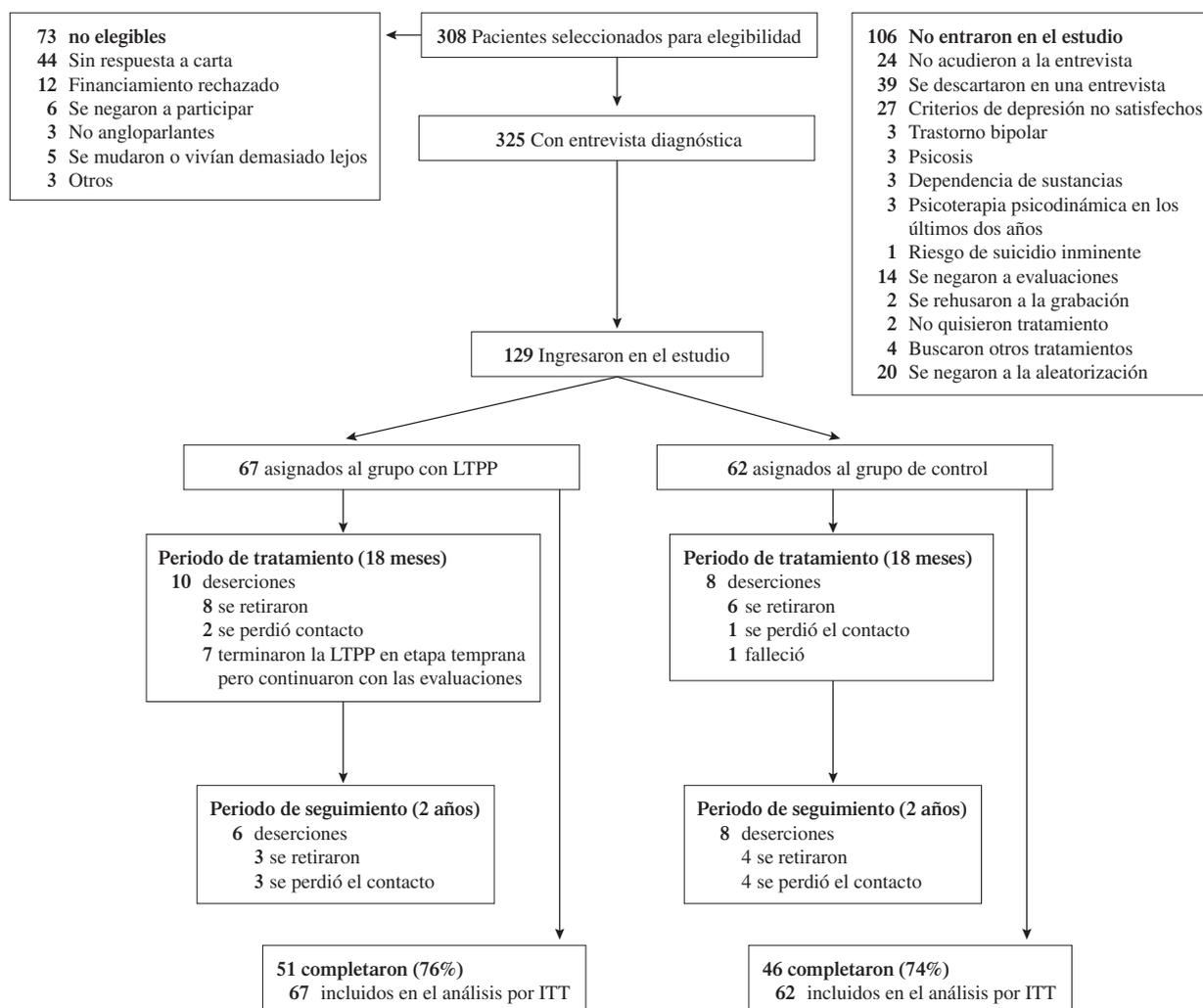


Figura 1. Esquema del flujo de pacientes en el estudio CONSORT. LTPP, psicoterapia psicoanalítica a largo plazo; ITT, por intención de tratar.

Utilizando un umbral de 24 en el BDI-II para la remisión parcial de depresión moderada a grave, un número significativamente mayor del grupo con LTPP que del grupo de control permanecieron en remisión a los 42 meses (52,4% frente a 20,0%; $\chi^2=9,3$; $p=0,02$; $RR=2,6$; IC del 95%: 1,3-5,2; $NNT=3,2$). El análisis del modelo de efectos mixtos que predijo la remisión autonotificada con base en todas las observaciones (por intención de tratar) y que incluyó los ajustes para las covariables, confirmó la significancia de las diferencias de grupo a los 42 meses, y la disminución en las oportunidades relativas fue significativamente más acentuada para el grupo con LTPP (Tabla 2). La modelación de las puntuaciones individuales en el BDI-II demostró que la tasa lineal de disminución fue un poco mayor para el grupo con LTPP ($p<0,05$). De nuevo, el modelo generó una diferencia significativa entre los grupos a los 42 meses ($p<0,05$) (Tabla 3). Las representaciones gráficas de estos datos se pueden obtener de los autores.

El número de participantes que ya no cumplió los criterios de DSM-IV para trastorno depresivo mayor también se muestra en la Tabla 2. La regresión logística de efectos mixtos indicó un cambio diferencial significativo en las oportunidades relativas proporcionales en los diferentes lapsos de medición. Hacia los 42 meses, un 44% del grupo con LTPP, pero sólo un 10%

del grupo de control estaban en remisión ($\chi^2=14,7$; $p=0,0002$; $RR=4,4$; IC del 95%: 1,7 a 10,8; $NNT=2,9$).

En la Tabla 4 se incluyen las evaluaciones medias en la escala de GAF. Estas mejoraron para los dos grupos en el tratamiento a 18 meses y a los dos años de seguimiento. La mejora en el grupo con LTPP fue mayor, con una diferencia observada muy significativa a los 42 meses ($t=3,3$; $p=0,001$; $d=0,69$; IC del 95%: 0,26-1,11). La Tabla 4 también muestra una mejora observada y modelada para los dos grupos en el bienestar subjetivo autoevaluado (CORE-OM) y la satisfacción con las actividades generales (Q-LES-Q), pero con beneficios sustancialmente mayores acumulados para el grupo que recibió LTPP.

Tratamientos recibidos

No hubo diferencias intergrupales significativas en el número total de medicamentos prescritos, los cuales se incrementaron desde un promedio de un poco más de dos a más de cinco en el curso del tratamiento; no hubo reducciones significativas en estas cifras durante el periodo de seguimiento (Tabla 5). En cuanto al protocolo, el grupo con LTPP recibió más psicoterapia psicoanalítica (promedio 41 horas; $p<0,0001$), en

Tabla 2. Diferencias de grupo en indicadores de depresión (medidas categóricas)

	Remisión parcial (HDRS-17)			Remisión parcial de depresión moderada/grave (BDI-II)			Diagnóstico de remisión de depresión mayor (SCID)		
	Grupo con LTPP	Grupo de control	χ^2	Grupo con LTPP	Grupo de control	χ^2	Grupo con LTPP	Grupo de control	χ^2
6 meses	12/61 (19.7%)	6/56 (10.7%)	1.8	14/48 (29.2%)	11/39 (28.2%)	0.0		Not collected	
12 meses	13/56 (23.2%)	11/52 (21.1%)	0.1	21/46 (45.7%)	7/40 (17.5%)	7.7**		Not collected	
18 meses	17/53 (32.1%)	11/46 (23.9%)	0.8	21/45 (46.7%)	11/39 (28.2%)	3.0	20/55 (36.4%)	6/52 (11.5%)	9.0**
24 meses	19/49 (38.8%)	9/47 (19.2%)	4.5*	20/41 (48.8%)	10/38 (26.3%)	4.2*	24/53 (45.3%)	8/53 (15.1%)	11.5***
30 meses	17/49 (34.7%)	6/49 (12.2%)	6.9**	21/43 (48.8%)	14/41 (34.1%)	1.9	18/51 (35.3%)	7/54 (13.0%)	7.2**
42 meses	14/47 (30.0%)	2/45 (4.4%)	10.3***	22/42 (52.4%)	8/40 (20.0%)	9.3**	22/50 (44.0%)	5/50 (10.0%)	14.7***
	<i>Oportunidades relativas modeladas (IC del 95%)</i>			<i>Oportunidades relativas modeladas (IC del 95%)</i>			<i>Oportunidades relativas modeladas (IC del 95%)</i>		
Modelo: χ^2 de Wald (df = 5)	60.2***			49.7***			39.2***		
Cambio lineal (ambos grupos)	4.67*** (2.84, 7.70)			2.71*** (1.80, 4.11)			4.20** (1.51, 11.40)		
Cambio cuadrático (ambos grupos)	0.81*** (0.76, 0.86)			0.88*** (0.83, 0.93)			0.79*** (0.70, 0.88)		
Cambio lineal diferencial (LTPP)	1.41* (1.05, 1.89)			1.33* (1.05, 1.68)			2.37* (1.18, 4.84)		
Diferencias de grupo a los 42 meses	0.09* (0.01, 0.16)			0.13* (0.01, 0.24)			0.22*** (0.09, 0.36)		

LTPP, psicoterapia psicoanalítica a largo plazo; HDRS-17, Escala de Hamilton para Evaluación de la Depresión de 17 apartados; BDI-II, Inventario de Beck para la Depresión II; SCID, Entrevista Clínica Estructurada para DSM-IV

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

tanto que el grupo de control recibió mayores cantidades de otros tipos de tratamientos psicosociales (promedio 11 horas, $p < 0,002$), sobre todo psicoterapia (27%) y CBT (19%). Los pacientes del grupo de control también tuvieron significativa-

mente más probabilidades de recibir atención psiquiátrica o médica (37% frente a 21%).

En el seguimiento, los dos grupos no fueron significativamente diferentes por lo que respecta al tratamiento que se les

Tabla 3. Diferencias en indicadores de depresión (variables continuas) entre los grupos

	Puntuaciones en HDRS-17 (media \pm DE)			Puntuaciones en BDI-II (media \pm DE)		
	Grupo con LTPP	Grupo de control	t	Grupo con LTPP	Grupo de control	t
Inicio (N = 129)	19.8 \pm 5.1	20.2 \pm 4.8	0.6	36.5 \pm 10.1	36.7 \pm 9.5	0.2
6 meses (N = 117)	16.8 \pm 6.0	18.3 \pm 5.8	1.4	29.9 \pm 12.4	32.6 \pm 15.3	0.9
12 meses (N = 108)	17.1 \pm 6.1	17.9 \pm 6.3	0.6	27.4 \pm 14.5	34.7 \pm 13.4	2.4**
18 meses (N = 99)	16.4 \pm 6.2	17.9 \pm 6.5	1.1	28.0 \pm 12.8	34.3 \pm 16.6	2.1*
24 meses (N = 96)	15.4 \pm 6.6	17.6 \pm 6.1	1.7*	25.9 \pm 16.4	34.1 \pm 16.1	2.3**
30 meses (N = 98)	16.7 \pm 7.4	19.4 \pm 6.5	1.9*	27.0 \pm 16.0	31.0 \pm 15.8	1.3
2 meses (N = 92)	15.9 \pm 6.8	20.1 \pm 5.4	3.2***	24.0 \pm 14.4	34.5 \pm 14.2	3.3***
	<i>Coefficientes de modelo ajustado (IC del 95%)</i>			<i>Coefficientes de modelo ajustado (IC del 95%)</i>		
Modelo: χ^2 de Wald (df = 5)	53.3***			44.4***		
Cambio lineal (ambos grupos)	-21.20*** (-21.64, -20.74)			-22.22*** (-23.26, -21.17)		
Cambio cuadrático (ambos grupos)	0.17*** (0.11, 0.22)			0.28*** (0.14, 0.42)		
Cambio lineal diferencial (LTPP)	-20.36** (-20.64, -20.07)			-20.84* (-21.57, -20.12)		
Diferencias de grupo a los 42 meses	-22.71** (-25.16, -20.29)			-26.94* (-212.87, -21.00)		

LTPP, psicoterapia psicoanalítica a largo plazo; HDRS-17, Escala de Hamilton para la Evaluación de la Depresión de 17 apartados; BDI-II, Inventario de Beck para la Depresión - II

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

Tabla 4. Diferencias de grupo (faltó dictar el encabezado)

	Puntuaciones en GAF (media + DE)			Bienestar subjetivo, CORE-OM (media ± DE)			Satisfacción con actividades generales Q-LES-SQ (media ± DE)		
	Grupo con LTPP	Grupo de control	χ^2	Grupo con LTPP	Grupo de control	χ^2	Grupo con LTPP	Grupo de control	χ^2
Inicio (N=129)	49.1 ± 7.1	48.8 ± 6.1	0.2	2.4 ± 0.6	2.3 ± 0.6	0.8	28.9 ± 14.7	29.2 ± 15.1	0.1
6 meses (N=115)		Not collected		2.2 ± 0.7	2.2 ± 0.8	0.2	36.3 ± 15.8	35.3 ± 17.5	0.3
12 meses (N=106)		Not collected		2.2 ± 0.7	2.3 ± 0.7	0.7	37.1 ± 15.2	35.2 ± 16.8	0.6
18 meses (N=96)	57.3 ± 9.8	52.5 ± 9.2	2.4**	2.0 ± 0.7	2.3 ± 0.8	1.8*	38.8 ± 18.0	32.6 ± 19.9	1.5
24 meses (N=94)	60.1 ± 9.7	54.3 ± 9.2	3.0**	1.9 ± 0.8	2.2 ± 0.8	1.6*	43.1 ± 21.2	30.9 ± 21.0	2.5**
30 meses (N=95)	58.6 ± 12.5	52.6 ± 11.9	2.4**	1.9 ± 0.8	2.1 ± 0.9	0.7	41.7 ± 20.1	35.3 ± 22.0	1.4
42 meses (N=91)	60.0 ± 12.9	52.4 ± 8.1	3.3***	1.8 ± 0.8	2.3 ± 0.7	2.9**	45.6 ± 19.9	32.0 ± 19.0	3.1***
	Coeficientes de modelo ajustado (IC del 95%)			Coeficientes de modelo ajustado (IC del 95%)			Coeficientes de modelo ajustado (IC del 95%)		
Modelo: χ^2 de Wald (df = 5)	98.0***			29.3***			40.1***		
Cambio lineal (ambos grupos)	2.29*** (1.53, 3.05)			-20.08** (-20.14, -20.02)			2.12** (0.62, 3.62)		
Cambio cuadrático (ambos grupos)	-20.25*** (-20.34, -20.15)			0.01** (0.00, 0.02)			-20.29** (-20.48, -20.10)		
Cambio lineal diferencial (LTPP)	0.81** (0.24, 1.38)			-20.06** (-20.10, -20.01)			1.75*** (0.67, 2.82)		
Diferencias de grupo a los 42 meses	6.01** (1.80, 10.22)			-20.32* (-20.64, -20.00)			10.33** (2.46, 18.21)		

LTPP, psicoterapia psicoanalítica a largo plazo; GAF, Evaluación Global del Funcionamiento; CORE-OM, Resultados Clínicos en la Evaluación Sistemática - Variable; Q-LES-SQ, Cuestionario sobre Calidad de Vida, Disfrute y Satisfacción.

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

administró, aunque los participantes que recibieron LTPP tuvieron un poco más de probabilidades de haber recibido psicoterapia psicodinámica adicional fuera del estudio.

DISCUSIÓN

Este es el primer estudio controlado, completamente aleatorizado de una LTPP manualizada para la depresión resistente al tratamiento. Las mejoras en la depresión fueron moderadas pero equivalentes entre la LTPP y el grupo de control hasta la terminación del tratamiento, en tanto que surgieron diferencias a partir de los 24 meses después de la distribución aleatoria, de manera que el grupo que recibió LTPP en su mayor parte mantuvo las ganancias logradas, en tanto que el grupo de control al parecer tuvo más riesgo de recaídas. En el seguimiento a dos años, casi un tercio de los participantes que recibieron LTPP todavía se hallaban en remisión parcial, en comparación con sólo un 4% de los del grupo de control. En ese tiempo, el 44% del grupo con LTPP ya no cumplió los criterios diagnósticos para el trastorno depresivo mayor, en comparación con el 10% de los que recibieron solo el TAU.

Las magnitudes de efecto observadas están en el rango medio. Los resultados de la LTPP a largo plazo se comparan favorablemente con las magnitudes de efecto notificadas en los análisis exhaustivos (3), lo que comprende las utilizadas por las recomendaciones de tratamiento en el Reino Unido (33). En los estudios que muestran efectos más potentes se tiende a obser-

var pacientes en quienes la resistencia al tratamiento es menos evidente y se carece de información en torno a los resultados a largo plazo (43). Se necesitan más comparaciones, que comprendan tratamientos manualizados más prolongados, basados en otras modalidades de psicoterapia (no psicoanalítica) como la CBT, para poder establecer la especificidad de la ganancia terapéutica informada aquí.

Como se previó, las diferencias entre el grupo que recibió LTPP y el grupo de control se incrementaron durante el seguimiento para casi todas las variables. En un estudio longitudinal finlandés sobre la LTPP se ha comunicado un patrón similar con un grupo de pacientes menos crónicamente deprimidos (44), lo que indica que la LTPP puede precisar algún tiempo después del tratamiento para que resulten evidentes todos sus efectos (45). Las evaluaciones al final del tratamiento o los seguimientos que son demasiado breves pueden pasar por alto el surgimiento de esta ventaja terapéutica tardía.

Aunque este estudio tiene validez ecológica por cuanto empleó una muestra relativamente no seleccionada e incorporó un seguimiento comparativamente prolongado, tiene varias limitaciones. En primer lugar, el diseño del estudio no permitió el enmascaramiento de pacientes con respecto al tratamiento asignado, lo cual puede haber generado un sesgo de expectativa. En segundo lugar, aunque se considera que los modelos de efectos mixtos son robustos, incluso ante la pérdida selectiva de datos (46), de todas formas no logramos recolectar los datos de la variable primaria en más del 25% de los pacientes a los 42 meses, pese a un grado de retención extraordinariamente satis-

Tabla 5. Tratamientos administrados a pacientes de los grupos con LTPP y de control en los periodos previo a la distribución aleatoria (6 meses), durante el tratamiento (18 meses) y durante el seguimiento (24 meses)

	Periodo previo a la aleatorización			Periodo de tratamiento			Periodo de seguimiento		
	Grupo con LTPP	Grupo de control	t o χ^2	Grupo con LTPP	Grupo de control	t o χ^2	Grupo con LTPP	Grupo de control	t o χ^2
Medicación									
Antidepresivos (%)	82.0	80.7	<1	85.0	79.0	<1	79.0	74.2	<1
Ansiolíticos/hipnóticos (%)	41.8	45.2	<1	40.3	41.9	<1	34.3	35.5	<1
Antipsicóticos/estabilizadores afectivos (%)	9.0	3.2	<1	11.9	11.3	<1	13.4	16.1	<1
Analgésicos (%)	37.3	40.3	<1	35.8	41.9	<1	29.9	41.9	$\chi^2 = 2.05$
Otra medicación (%)	23.9	30.6	<1	23.9	33.9	$\chi^2 = 1.57$	28.4	37.1	$\chi^2 = 1.12$
Ninguna medicación (%)	9.0	6.5	<1	7.5	6.4	<1	15.0	9.7	<1
Nº de medicamentos (media \pm DE)	2.1 \pm 1.4	2.0 \pm 1.2	<1	5.0 \pm 4.2	5.3 \pm 3.9	<1	4.6 \pm 4.4	5.2 \pm 4.1	<1
Tratamientos psicosociales									
Psicoterapia psicodinámica (horas, media \pm DE)	0.8 \pm 6.3	0	<1	41.4 \pm 21.4	0.4 \pm 3.0	t = 15.0***	3.6 \pm 11.0	0.8 \pm 6.6	t = 1.7
Otras terapias (horas, media \pm DE)	6.2 \pm 11.3	7.7 \pm 14.7	<1	3.2 \pm 11.6	11.2 \pm 18.4	t = 2.98***	6.2 \pm 11.5	8.1 \pm 16.2	<1
CBT (%)	9.0	8.1	<1	1.5	19.4	$\chi^2 = 11.4$ ***	10.5	8.1	<1
Psicoterapia (%)	37.3	42.0	<1	1.5	27.4	$\chi^2 = 18.1$ ***	16.4	17.7	<1
Psicólogo clínico (%)	22.4	17.7	<1	11.9	14.5	<1	13.4	11.3	<1
Psicoterapeuta (%)	12.0	13.0	<1	7.5	11.2	$\chi^2 = 2.4$	16.4	23.6	$\chi^2 = 2.5$
Otras intervenciones									
Psiquiátricas/médicas (horas, \pm DE)	2.3 \pm 5.2	0.5 \pm 1.9	t = 2.56**	1.3 \pm 3.7	1.5 \pm 3.1	<1	1.2 \pm 3.5	1.8 \pm 6.1	<1
Psiquiátricas/médicas (%)	31.3	16.1	$\chi^2 = 4.1$ *	20.9	37.1	$\chi^2 = 4.1$ *	22.4	27.4	<1
Trabajadora social/terapia ocupacional/enfermera (%)	9.0	9.7	<1	9.0	9.7	<1	7.5	6.5	<1
Grupos de autoayuda (%)	4.5	4.8	<1	4.5	4.8	<1	4.5	4.8	<1
Centro diurno (%)	0.0	<1	1.5	1.6	<1	1.5	0	<1	<1
Hospitalizaciones (%)	4.0	0	$\chi^2 = 3.82$	3.0	1.6	<1	4.5	4.9	<1

LTPP, psicoterapia psicoanalítica a largo plazo; CBT, terapia conductiva conductual; OT, terapia ocupacional.

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

factorio para los pacientes con depresión de esta gravedad. En tercer lugar, las diferencias entre los efectos relacionados con los dos tratamientos pudieron haberse originado como resultado de las discrepancias entre sus cifras respectivas de horas de contacto, intensidad y calidad del manejo de casos (47). En cuarto lugar, pese a los procedimientos robustos, la distribución aleatoria generó una diferencia entre los grupos en el grado de información educativa, con las asimetrías asociadas en el empleo y en las prestaciones estatales, que fue necesario ajustar desde el punto de vista estadístico. La repetición del análisis en el cual las muestras estuvieron equilibradas mediante la exclusión selectiva de los pacientes no alteró el patrón básico de los hallazgos. En quinto lugar, si bien nos preocupó medir el resultado durante un periodo prolongado, omitimos incluir una medida de la depresión subsiguiente, como la evaluación de seguimiento del intervalo longitudinal (48). En sexto lugar, puesto que el estudio fue planificado y realizado por quienes desarrollaron la intervención, hay el riesgo de un sesgo de lealtad (49).

Tratamos de minimizar este riesgo, haciendo que las valoraciones de la variable primaria fuesen realizadas por los entrevistadores que tuvieron enmascaramiento con respecto a la condición del tratamiento. En séptimo lugar, estos resultados

fueron logrados por una sola organización proveedora. Esto puede limitar la posibilidad de generalización. Sin embargo, en poco tiempo se dará a conocer un estudio alemán multicéntrico (el Estudio LAC) (50) en que se evaluó la LTPP utilizando el mismo manual con un grupo de pacientes similar.

En conclusión, aunque las ventajas de ambas intervenciones para este grupo de pacientes con trastorno depresivo mayor grave fueron limitadas surgió una diferencia moderada en el seguimiento a largo plazo, a favor de la condición de LTPP. Se necesitan más estudios para la reproducción de este hallazgo, verificar su utilidad clínica, comprender los mecanismos implícitos e identificar factores relacionados con la respuesta o la falta de respuesta al tratamiento.

Agradecimientos

El estudio fue respaldado por la Tavistock Clinic Charitable Foundation y la Tavistock & Portman NHS Foundation Trust, más una pequeña beca de la Asociación Internacional Psicoanalítica. P. Fonagy recibió un premio del Instituto Nacional de Investigación en la Salud (NF-SI-0510-10228), con apoyo pro-

porcionado para el estudio. Los autores están en deuda con los pacientes que participaron y con todos los asistentes de investigación, internos, estudiantes, administradores y profesionales clínicos que trabajaron en el estudio. Agradecen a los científicos distinguidos del Comité Director del Estudio, A. Faulkner, S. Blake, M. Buszewicz, J. Cape, P. McCrone, M. Knapp e I. Nazareth. Por último, desean reconocer la contribución de P. Richardson, el principal investigador original del estudio, quien tristemente falleció en 2007.

Bibliografía

- Moussavi S, Chatterji S, Verdes E et al. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet* 2007;370:851-8.
- Greden JF. The burden of disease for treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl. 16):26-31.
- Huhn M, Tardy M, Spineli LM et al. Efficacy of pharmacotherapy and psychotherapy for adult psychiatric disorders: a systematic overview of meta-analyses. *JAMA Psychiatry* 2014;71:706-15.
- Stimpson N, Agrawal N, Lewis G. Randomised controlled trials investigating pharmacological and psychological interventions for treatment-refractory depression. Systematic review. *Br J Psychiatry* 2002;181:284-94.
- Thomas L, Kessler D, Campbell J et al. Prevalence of treatment-resistant depression in primary care: cross-sectional data. *Br J Gen Pract* 2013;63:e852-8.
- Kubitz N, Mehra M, Potluri RC et al. Characterization of treatment resistant depression episodes in a cohort of patients from a US commercial claims database. *PLoS One* 2013;8:e76882.
- McIntyre RS, Filteau MJ, Martin L et al. Treatment-resistant depression: definitions, review of the evidence, and algorithmic approach. *J Affect Disord* 2014;156:1-7.
- Spijker J, van Straten A, Bockting CL et al. Psychotherapy, antidepressants, and their combination for chronic major depressive disorder: a systematic review. *Can J Psychiatry* 2013;58:386-92.
- Carvalho AF, Berk M, Hyphantis TN et al. The integrative management of treatment-resistant depression: a comprehensive review and perspectives. *Psychother Psychosom* 2014;83:70-88.
- Lam RW, Chan P, Wilkins-Ho M et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and metaanalysis. *Can J Psychiatry* 2008;53:621-31.
- Daban C, Martinez-Aran A, Cruz N et al. Safety and efficacy of Vagus Nerve Stimulation in treatment-resistant depression. A systematic review. *J Affect Disord* 2008;110:1-15.
- Morishita T, Fayad SM, Higuchi MA et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: systematic review of clinical outcomes. *Neurotherapeutics* 2014;11:475-84.
- Trivedi RB, Nieuwsma JA, Williams JW Jr. Examination of the utility of psychotherapy for patients with treatment resistant depression: a systematic review. *J Gen Intern Med* 2011;26:643-50.
- 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.
- Hollon SD, Ponniah K. A review of empirically supported psychological therapies for mood disorders in adults. *Depress Anxiety* 2010;27:891-932.
- Rawlins M. De Testimonio: on the evidence for decisions about the use of therapeutic interventions. *Clin Med* 2008;8:579-88.
- Driessen E, Van HL, Don FJ et al. The efficacy of cognitive-behavioral therapy and psychodynamic therapy in the outpatient treatment of major depression: a randomized clinical trial. *Am J Psychiatry* 2013;170:1041-50.
- Fonagy P. The effectiveness of psychodynamic psychotherapies: an update. *World Psychiatry* 2015;14:137-50.
- Leichsenring F, Klein S. Evidence for psychodynamic psychotherapy in specific mental disorders: a systematic review. *Psychoanal Psychother* 2014;28:4-32.
- de Maat S, de Jonghe F, de Kraker R et al. The current state of the empirical evidence for psychoanalysis: a meta-analytic approach. *Harv Rev Psychiatry* 2013;21:107-37.
- Knekt P, Lindfors O, Laaksonen MA et al. Quasi-experimental study on the effectiveness of psychoanalysis, long-term and short-term psychotherapy on psychiatric symptoms, work ability and functional capacity during a 5-year follow-up. Helsinki Psychotherapy Study Group. *J Affect Disord* 2011;132:37-47.
- Leichsenring F, Rabung S. Long-term psychodynamic psychotherapy in complex mental disorders: update of a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2011;199:15-22.
- Shedler J. The efficacy of psychodynamic psychotherapy. *Am Psychol* 2010;65:98-109.
- Beck AT, Steer R, Brown G. Manual for Beck Depression Inventory - II (BDI-II). San Antonio: Psychological Corporation, 1996.
- Taylor D, Carlyle JA, McPherson S et al. Tavistock Adult Depression Study (TADS): a randomised controlled trial of psychoanalytic psychotherapy for treatment-resistant/treatment-refractory forms of depression. *BMC Psychiatry* 2012;12:60.
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M et al. User's Guide for the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders - Research Version. New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute, 2001.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
- Taylor D. Treatment manuals and the advancement of psychoanalytic knowledge: the treatment manual of the Tavistock Adult Depression Study. *Int J Psychoanalysis* 2015;96:845-75.
- McPherson S, Armstrong D. Negotiating 'depression' in primary care: a qualitative study. *Soc Sci Med* 2009;69:1137-43.
- Andrews G. Reducing the burden of depression. *Can J Psychiatry* 2008;53:420-7.
- Milton J. Psychoanalysis and cognitive behaviour therapy – rival paradigms or common ground? *Int J Psychoanal* 2001;82:431-47.
- Jones EE. Therapeutic action: a guide to psychoanalytic therapy. Northvale: Jason Aronson, 2000.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression in adults: the treatment and management of depression in adults. Clinical Guideline 90. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2009.
- Beecham JK, Knapp MRJ. Costing psychiatric interventions. In: Thornicroft G, Brewin C, Wing JK (eds). *Measuring mental health needs*. London: Gaskell/Royal College of Psychiatrists, 1992:163-83.
- Reimherr FW, Amsterdam JD, Quitkin FM et al. Optimal length of continuation therapy in depression: a prospective assessment during long-term fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry* 1998;155:1247-53.
- Frank E, Prien RF, Jarrett RB et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:851-5.
- Hilsenroth MJ, Ackerman SJ, Blagys MD et al. Reliability and validity of DSM-IV axis V. *Am J Psychiatry* 2000;157:1858-63.
- Evans C, Mellor-Clark J, Margison F et al. CORE: Clinical Outcomes in Routine Evaluation. *J Ment Health* 2000;9:247-55.
- Endicott J, Nee J, Harrison W et al. Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire: a new measure. *Psychopharmacol Bull* 1993;29:321-6.
- Statacorp. Stata statistical software: Release 14. College Station: StataCorp LP, 2015.

41. Bateman A, Fonagy P. Randomized controlled trial of outpatient mentalization-based treatment versus structured clinical management for borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2009; 166:1355-64.
42. Rabe-Hesketh S, Skrondal A. Multilevel and longitudinal modeling using STATA, 3rd ed. College Station: Stata Press, 2012.
43. 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.
44. Knekt P, Lindfors O, Harkanen T et al. Randomized trial on the effectiveness of long-and short-term psychodynamic psychotherapy and solution-focused therapy on psychiatric symptoms during a 3-year follow-up. Helsinki Psychotherapy Study Group. *Psychol Med* 2008;38:689-703.
45. Muratori F, Picchi L, Bruni G et al. A two-year follow-up of psychodynamic psychotherapy for internalizing disorders in children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:331-9.
46. Verbeke G, Molenberghs G. Linear mixed models for longitudinal data. New York: Springer, 2000.
47. Rossouw TI, Fonagy P. Mentalization-based treatment for self-harm in adolescents: a randomized controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012;51:1304-13.
48. Keller MB, Lavori PW, Friedman B et al. The Longitudinal Interval Follow-up Evaluation. A comprehensive method for assessing outcome in prospective longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:540-8.
49. Luborsky L, Diguier L, Seligman DA et al. The researcher's own therapy allegiances: a "wild card" in comparisons of treatment efficacy. *Clin Psychol Sci Pract* 1999;6:95-106.
50. Beutel ME, Leuzinger-Bohleber M, Ruger B et al. Psychoanalytic and cognitive-behavior therapy of chronic depression: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2012; 13:117.

DOI 10.1002/wps.20267

¿Con riesgo o sin riesgo? Un metanálisis de la precisión predictora de las entrevistas psicométricas para pronosticar la presentación de psicosis

PAOLO FUSAR-POLI^{1,2}, MARCO CAPPUCCIATI¹, GRAZIA RUTIGLIANO¹, FRAUKE SCHULTZE-LUTTER³, ILARIA BONOLDI¹, STEFAN BORGWARDT⁴, ANITA RIECHER-ROSSLER⁴, JEAN ADDINGTON⁵, DIANA PERKINS⁶, SCOTT W. WOODS⁷, THOMAS H. MCGLASHAN⁷, JIMMY LEE⁸, JOACHIM KLOSTERKÖTTER⁹, ALISON R. YUNG¹⁰, PHILIP MCGUIRE^{1,2}

¹King's College London, Institute of Psychiatry, London, UK; ²OASIS Service, South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK;

³University Hospital of Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy, University of Bern, Bern, Switzerland; ⁴University of Basel Psychiatric Clinics,

Basel, Switzerland; ⁵Hotchkiss Brain Institute, Department of Psychiatry, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada; ⁶Department of Psychiatry,

University of North Carolina, Chapel Hill, NC, USA; ⁷Department of Psychiatry, Yale University, New Haven, CT, USA; ⁸Department of General Psychiatry,

Institute of Mental Health, Singapore, Singapore; ⁹Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Cologne, Cologne, Germany; ¹⁰Institute of Brain,

Behaviour and Mental Health, University of Manchester, Manchester, UK

Una detección exacta de individuos con alto riesgo clínico (CHR) de psicosis es un requisito indispensable para las intervenciones preventivas eficaces. Se dispone de varias entrevistas psicométricas, pero se desconoce su precisión predictora. Llevamos a cabo un metanálisis de la precisión predictora de las entrevistas psicométricas utilizadas para analizar las remisiones a servicios de atención a personas con alto riesgo de psicosis. La prueba del índice fue un instrumento psicométrico de CHR establecido que se utiliza para identificar a los sujetos con y sin CHR (CHR+ y CHR-). El índice de referencia fue el inicio de la psicosis en el curso del tiempo tanto en sujetos CHR+ como CHR-. Los datos fueron analizados mediante el programa MIDAS (STATA13). Se calculó el área bajo la curva (AUC), las curvas de eficacia diagnóstica sumarias, la evaluación de la calidad, los cocientes de probabilidad, el nomograma de Fagan y los gráficos modificados de probabilidad. Se incluyeron 11 estudios independientes, con un total de 2.519 sujetos predominantemente adultos que procuraron atención (CHR+; N= 1.359; CHR-; N= 1.160) remitidos a los servicios de alto riesgo. La media de la duración de seguimiento fue 38 meses. La AUC fue excelente (0,90; IC del 95%: 0,87 – 0,93) y equivalente a otras pruebas en medicina preventiva, lo que indica la utilidad clínica en sujetos remitidos a servicios de alto riesgo. Los análisis de metarregresión revelaron un efecto de la exposición a los antipsicóticos y ningún efecto del tipo de instrumento, edad, género sexual, tiempo de seguimiento, tamaño de la muestra, evaluación de la calidad y proporción de sujetos CHR+ en la muestra total. El nomograma de Fagan indicó un valor predictor de un resultado positivo bajo (5,74%) en la población general que no buscó ayuda psiquiátrica. Pese a la clara necesidad de mejorar más la predicción de la psicosis, estos hallazgos respaldan la utilización de las entrevistas psicométricas para prever el CHR como herramientas clínicas para una prevención indicada en sujetos que buscan ayuda en servicios de atención a personas con alto riesgo de psicosis en todo el mundo.

Palabras clave: Psicosis, prevención, entrevistas psicométricas, servicios de alto riesgo, precisión para el pronóstico.

(*World Psychiatry* 2015;14:322–332)

Los tratamientos de la psicosis se han utilizado ampliamente durante casi medio siglo y sin embargo se dispone de escasa evidencia de que hayan mejorado sustancialmente los resultados (1). La intervención preventiva indicada es el principal paradigma que genera nuevas esperanzas para tener un efecto en la evolución de la psicosis (2). Sin embargo, esta intervención precisa una identificación exacta de los individuos con alto riesgo clínico (CHR), que se base en el empleo de herramientas para una predicción precisa que permita detectar la psicosis lo más tempranamente posible, a fin de que se pueda detener su evolución y, de ser posible, contrarrestarla.

Se suelen utilizar pruebas predictoras en medicina preventiva (3). Aunque una prueba de detección debiera identificar a todos los individuos que pueden presentar la enfermedad (4), se utiliza una prueba predictora para pronosticar la aparición o no de la enfermedad en un futuro cuando un paciente muestra algunos signos o síntomas precursores. Son ejemplos de pruebas predictoras en medicina somática la glucosa en ayunas y la prueba de tolerancia a la glucosa oral así como la glucohemoglobina para detectar a personas con alto riesgo de diabetes (prediabetes o hiperglucemia intermedia) (5). La prediabetes se parece mucho a un estado de CHR, por cuanto solo cerca de un 5 a un 10% de las personas por año avanzarán a la diabetes, y la misma proporción volverá a la normoglucemia (5).

No se utiliza ninguna prueba biológica como esta para detectar la prediabetes en psiquiatría clínica (6). Por consiguiente, para una prevención indicada de la psicosis, las pruebas predictoras se suelen establecer mediante la administración de entrevistas psicométricas específicas, las cuales evalúan criterios de CHR validados (7). Estos instrumentos consisten en: la Evaluación Exhaustiva del Estado Mental con Riesgo (CAARMS, 8,9), la Entrevista Estructurada para el Síndrome del Riesgo de Psicosis (SIPS, 10) y el Instrumento de Detección para la Psicosis de Basilea (BSIP, 11) para la evaluación de los criterios de “riesgo ultra elevado” (UHR) (12); y la Escala de Bonn para la Evaluación de los Síntomas Básicos (BSABS, 13) y los Instrumentos para la Propensión a la Esquizofrenia (versión adulto, SPI-A, 14 y versión de Niños y Adolescentes, SPI-CY, 15) para la evaluación de los criterios de síntomas básicos (BS) (16).

Los criterios de UHR comprenden síntomas psicóticos atenuados (APS), síntomas psicóticos intermitentes limitados (BLIPS) y rasgo de vulnerabilidad más una disminución notable en el funcionamiento psicosocial (síndrome de riesgo genético y deterioro funcional: GRFD). Los dos criterios de BS parcialmente superpuestos se basan en alteraciones subjetivamente experimentadas de la percepción, la cognición, el lenguaje y la atención (17).

Estos instrumentos de CHR muestran una fiabilidad excelente cuando son utilizados por evaluadores capacitados: el acuerdo interevaluador global es 0,95 para SIPS (18), 0,85 para CAARMS (12) y 0,91 para SPI-A (19). Sin embargo, su precisión predictora todavía es dudosa. Para un instrumento ideal, todos los sujetos que en realidad van a presentar psicosis deben clasificarse como individuos “con riesgo” (CHR+), en tanto que los presentan otras manifestaciones que no conducen a la psicosis declarada debieran clasificarse como individuos “sin riesgo” (CHR-).

La precisión de una prueba predictora se puede cuantificar mediante diferentes medidas — sensibilidad (Se), especificidad (Sp), resumen de las curvas de precisión diagnóstica (SROC), área bajo la curva (AUC) — cuya evaluación precisa seguimiento no solo de los individuos CHR+ sino también de los CHR-. Hasta ahora, en ningún metanálisis riguroso se ha abordado la congruencia y la magnitud de la precisión para el pronóstico que tienen las pruebas psicométricas para CHR y los pocos estudios disponibles han informado hallazgos incongruentes en la precisión predictora (18, 20). A consecuencia de esto, todavía se desconoce la utilidad clínica global (es decir, el valor predictor) de las entrevistas psicométricas en sujetos que buscan ayuda y que no buscan ayuda.

Los valores predictores no son indicadores fijos del desempeño en una prueba, sino que están influidos por la prevalencia del trastorno (4). Dentro de las muestras de individuos CHR+ que buscan ayuda, la capacidad de los instrumentos psicométricos antes señalados para identificar positivos verdaderos se está acumulando a un 29% en el seguimiento a dos años (21,22), un hallazgo equivalente al de otros enfoques preventivos en medicina (23). Por el contrario, el valor predictor y la utilidad clínica potencial de estos instrumentos en muestras con una menor prevalencia del trastorno, como la población general, todavía no cuenta con los resultados de seguimientos (24-26). Así mismo, todavía se desconoce en gran parte el valor predictor en otras muestras con un riesgo de psicosis variable, como adolescentes no seleccionados con problemas psiquiátricos (27), sujetos que acceden a los servicios públicos de tratamiento, pacientes psiquiátricos en unidades forenses (28), pacientes atendidos en consultorios de atención primaria, muestras con alto riesgo genético, prisioneros, mujeres púerperas, personas con síndrome de lesión de 22q11.2, usuarios de cannabis de alta potencia, militares, minorías étnicas negras, refugiados o en personas con trastorno límite de la personalidad o epilepsia.

Para superar esta falta de conocimiento, llevamos a cabo el primer metanálisis riguroso cuyo propósito fue analizar la congruencia y magnitud de la precisión de instrumentos predictores que se utilizan para pronosticar la aparición de la psicosis, y al mismo tiempo investigar su potencial utilidad clínica en muestras de individuos que buscan ayuda en servicios de atención a personas con alto riesgo en la población general y entre otros grupos.

MÉTODOS

Estrategia de búsqueda

Dos investigadores (MC, GR) llevaron a cabo una búsqueda bibliográfica de dos pasos. En el primer paso, se investigó la base de datos de la Web of Knowledge, incorporando tanto la Web of

Science como MEDLINE. La búsqueda se extendió hasta marzo del 2015, incluyendo solo resúmenes en inglés. En la búsqueda electrónica se adoptaron varias combinaciones de las siguientes palabras clave: “un estado mental con riesgo”, “riesgo de psicosis”, “pródromo”, “psicosis prodrómica”, “riesgo ultra alto”, “riesgo alto”, “búsqueda de ayuda”, “precisión diagnóstica”, “sensibilidad”, “especificidad”, “predicción de psicosis”, “inicio de la psicosis” y nombre de los instrumentos de evaluación de CHR. El segundo paso consistió en el empleo de Scopus para investigar citas bibliográficas de análisis sistemáticos previos sobre resultados de transición en sujetos con CHR y una búsqueda manual de las listas de bibliografía de los artículos recopilados.

Los artículos identificados a través de estos dos pasos fueron luego evaluados conforme a los criterios de selección basándose en la lectura de los resúmenes. Los artículos que quedaron después de esta selección fueron evaluados en cuanto a su elegibilidad con base en la lectura de texto completo. Para lograr una norma alta de notificación, adoptamos la lista de cotejo de Metanálisis de Estudios de Observación en Epidemiología (MOOSE) (29).

Criterios de selección

Los estudios fueron elegibles para inclusión si: a) fueron comunicados en artículos originales, escritos en inglés o alemán; b) habían utilizado en la misma combinación de remisiones un instrumento psicométrico de CHR documentado (prueba del índice); c) habían efectuado seguimiento a sujetos CHR+ y CHR- en cuanto a inicio de psicosis (índice de referencia) utilizando manuales diagnósticos internacionales establecidos (ICD o DSM); d) habían informado suficientes datos sobre la precisión predictora. Por lo que respecta a este último punto, cuando no se presentaron directamente los datos, se extrajeron de manera indirecta de los datos relacionados. Así mismo, establecimos contacto con todos los autores para correspondencia a fin de solicitar datos adicionales cuando fue necesario.

Excluimos: a) resúmenes, series de datos de preliminares, análisis, artículos en un idioma diferente al inglés o al alemán; b) estudios en los cuales no se realizaron entrevistas en el mismo grupo de remisiones o que utilizaron un grupo externo de testigos sanos CHR-; c) estudios con series de datos superpuestas. En el caso de publicaciones múltiples que derivaron de la misma población de estudio, seleccionamos el artículo que informó la serie de datos más extensa y más reciente. Se resumió la búsqueda de la literatura de acuerdo con las directrices de PRISMA (30).

Variables registradas

La extracción de datos fue realizada de manera independiente por dos investigadores (MC, GR). Los datos comprendieron autor, año de publicación, características de muestras de sujeto (tamaño de la muestra inicial, media de edad y rango de edad, proporción de mujeres), el instrumento psicométrico para CHR utilizado, la exposición a antipsicóticos, los criterios diagnósticos utilizados en seguimientos para evaluar el desenlace psicótico, el tiempo de seguimiento, datos de precisión predictora (número de positivos verdaderos y falsos, negativos verdaderos y falsos o datos asociados) y evaluación de la cali-

dad realizada con la lista de cotejos de Estudios de Evaluación de la Calidad de la Precisión Diagnostica (QUADAS) (31)

Análisis estadístico

El análisis estadístico se apegó a la Directrices de Cochrane para los Análisis Sistemáticos de Precisión de Pruebas Diagnósticas, versión 1,0 (32) y la Guía de Métodos para Autores de Análisis Sistemáticos de Pruebas Médicas por la Agencia para la Investigación y la Calidad en Atención a la Salud (capítulo 8) (33). La evaluación de la exactitud de la prueba precisa conocimiento de dos cantidades: la Se y la Sp de la prueba. Por consiguiente, los métodos de metanálisis para la precisión de la prueba diagnóstica deben lidiar con dos estadísticas sumarias en forma simultánea en vez de una (32). Los métodos para llevar a cabo análisis que expliquen tanto Se como Sp, la relación entre ellas y la heterogeneidad en la precisión de la prueba, precisan la adaptación de modelos de efectos aleatorios jerárquicos avanzados (32).

Para cada estudio llevamos a cabo una tabla de dos por dos, que incluía positivos verdaderos, positivos falsos, negativos verdaderos y valores negativos falsos. Cuando en los estudios se comunicaron diferentes datos en diferentes tiempos de seguimiento, utilizamos datos del seguimiento más prolongado. El tamaño de la muestra inicial fue utilizado en forma conservadora como la referencia de base para evitar un sesgo hacia riesgos de transición muy altos en seguimientos más prolongados y tasas relacionadas de deserción más altas de negativos de transición.

Después se analizaron los datos con MIDAS (Estudios de Integración Metanalítica de Precisión Diagnóstica) (34), un programa exhaustivo de rutinas estadísticas y gráficas para llevar a cabo un metanálisis del desempeño de pruebas de diagnóstico y pronóstico en el programa STATA 13. Las pruebas del índice de la categoría CHR (CHR+ o CHR-) y las pruebas de referencia de transición a la psicosis de acuerdo con los manuales diagnósticos internacionales (ICD o DSM como norma de referencia) fueron dicotómicas.

Se llevó a cabo la síntesis de los datos primarios dentro del modelo bifactorial de regresión de efectos mixtos para las transformaciones logit de Se y Sp (34). Además de tomar en cuenta el tamaño del estudio, el modelo bifactorial estima e incorpora la correlación negativa intrínseca que puede surgir entre Se y Sp dentro de los estudios (efecto umbral) (35), como resultado de diferencias en el umbral de la prueba entre los estudios (36). El modelo bifactorial toma en cuenta la heterogeneidad más allá de la probabilidad como un resultado de diferencias clínicas y metodológicas entre los estudios (36).

Estimamos la Se y Sp sumarias y las curvas de SROC jerárquicas estimadas (32). Se utilizó un gráfico de SROC para cada predictor, en el que el eje de y representa Se del predictor y el eje de x representa la especificidad de 1, para registrar las estimaciones sumarias en torno a la región de confianza del 95% y la región de predicción del 95% para ilustrar la precisión con la cual se estimaron los valores sumarios (elipse de confianza de una media) y demostrar la cantidad de variación entre los estudios (elipse de predicción; el rango probable de valores de un nuevo estudio). También estimamos la AUC. Por último, para los análisis de sensibilidad de la repercusión de los tiempos de seguimiento, se llevaron a cabo análisis suplementarios mediante el agrupamiento de datos en cada punto específico a 6, 12, 24 y ≥ 30 meses.

La heterogeneidad a través de los estudios se evaluó utilizando la I2, en la que valores de 25%, 50% y 75% representan incongruencia leve moderada y grave respectivamente (37). Dentro del programa MIDAS, los gráficos de bosque y las estadísticas de heterogeneidad pueden crearse para cada parámetro de desempeño de la prueba en forma individual o pueden representarse como gráficos pareados. Los análisis de subgrupos y las metarregresiones se utilizaron para analizar la influencia de los instrumentos de CHR utilizados, media de edad, género sexual (porcentaje de mujeres), tiempo de seguimiento, tamaño de la muestra, exposición a antipsicóticos y evaluación de la calidad (QUADAS) en las estimaciones metanalíticas. Para el control con respecto a los sesgos relacionados con series de datos desequilibradas (38), evaluamos también la repercusión de la proporción de sujetos CHR+ en las muestras globales. Se utilizaron las metarregresiones cuando hubo una heterogeneidad considerable ($I2 > 50\%$) (39).

Los análisis diagnósticos del modelo comprendieron gráfico de cuantiles de la adecuación del ajuste con base en el residual; gráfico de probabilidad de X^2 de las distancias cuadradas de Mahalanobis para la evaluación de la suposición de normalidad bifactorial; gráfico de espigas para verificar observaciones muy influyentes utilizando la distancia de Cook; un gráfico de dispersión para la verificación de resultados atípicos utilizando efectos aleatorios previstos normalizados (residuales de nivel 2 estandarizados) (34). Se llevaron a cabo análisis de sensibilidad (es decir, exclusión de atípicos y reejecución del modelo) para explorar con más detalle la heterogeneidad. No efectuamos prueba del sesgo de publicación (40), pues no existe ningún método estadístico demostrado para este tipo de metanálisis (41).

En un segundo paso, utilizamos el gráfico modificador de probabilidad y el nomograma de Fagan para estimar la utilidad clínica o relevante para el paciente que tenía la entrevista para CHR en sujetos que buscaban ayuda en los servicios de detección temprana, en la población general, lo mismo que en otras muestras (muestras con alto riesgo genético, prisioneros, mujeres puérperas, personas con síndrome de delección 22q11.2, usuarios de cannabis de alta potencia, militares, minorías étnicas negras con trastornos límite de la personalidad y muestras psiquiátricas no seleccionadas).

Se evaluó la utilidad clínica utilizando los cocientes de probabilidad positiva y negativa (LR+ y LR-) para calcular la probabilidad posprueba (PosTP) basada en el teorema de Bayes (con probabilidad posprueba, PreTP, siendo la prevalencia de la condición en la población elegida como objetivo) de la manera siguiente: $PosTP = LR \times PreTP / [(1-PreTP) + (PreTP \times LR)]$ (35). Específicamente, el gráfico de modificación de probabilidades (34) es un análisis de sensibilidad de gráfico de los valores predictores de la prueba a través de un proceso continuo de riesgo de psicosis inicial en personas que buscan ayuda en servicios de detección temprana. Ilustra curvas separadas de pruebas positivas y negativas y utiliza estadísticas sumarias generales (es decir, valores predictores positivos y negativos no condicionales, NPV y PPV, que permiten la heterogeneidad del riesgo de psicosis subyacente (para evaluar el efecto de la evaluación de CHR sobre los valores predictores) (42). La probabilidad PreTP del riesgo de psicosis en sujetos que buscaban ayuda en servicios de detección temprana fue calculada en la serie de datos actual como la proporción de sujetos que presentaron psicosis en la muestra inicial total (CHR+ más CHR-) (34).

Tabla 1. Estudios incluidos en el metanálisis

Estudio	Puntuación en QUADAS (máx. 14); exposición a antipsicóticos al inicio	Predictor (prueba del índice)	Diagnóstico de psicosis (norma de referencia)	Edad (años, media \pm DE, rango)	Género (% de mujeres)	Seguimiento (meses)	Sujetos CHR+ (inicio)	Sujetos CHR- (inicio)
Klosterkötter et al (52)	14; No	BSABS (BS)	DSM-IV	29.3 \pm 10.0 (15-53)	47.5	0, \geq 30	110	50
Yung et al (45)	12; Sí (% NA)	CAARMS (UHR)	CAARMS	18.1 (15-24)	51.0	0,6, 24	119	173
Riecher-Rössler et al (11)	13,5; No	BSIP (UHR plus 4th criterion)	BPRS	26.8 \pm 8.9 (18-60)	41.4	0, 6, 12, 24, \geq 30	58	32
Woods et al (20)	13,5; Sí (11,6%)	SIPS (UHR)	DSM-IV or medical records	17.8 \pm 4.4 (12-36)	39.5	0, 6, 12, 24	259	111
Addington et al (48)	13,5; Sí (1,8%)	SIPS (UHR)	DSM-IV	19.8 \pm 4.5 (12-31)	47.8	0, 6, 12, 24	172	100
Liu et al (49)	2,5; Sí (79,7%)	SIPS (UHR)	DSM-IV	21.4 \pm 4.0 (16-24)	47.7	0, 24	59	48
Simon et al (50)	6; No	SIPS/SPI-A (BS/UHR)	DSM-IV	21.0 (14-40)	32.4	0, 12, 24	99	49
Lee et al (44)	13; No	CAARMS (UHR)	DSM-IV	21.6 \pm 3.5 (14-29)	39.9	0, 6, 12, 24, 30	173	494
Schultze-Lutter et al (46)	13; Sí (13,8%)	SPI-A/SIPS (BS/UHR)	DSM-IV	24.9 6.0 (15-39)	37.0	0, 6, 12, 24, 30	194	52
Kotlicka-Antczak et al (47)	11,5; Sí (10,2%)	CAARMS (UHR)	ICD-10	19.0 3.6 (15-29)	51.1	\geq 30	94	33
Spada et al (51)	11; No	CAARMS (UHR)	DSM-IV	15.8 \pm 1.7 (12-17)	47.5	0,6	22	18

QUADAS, lista de cotejo de Estudios de Evaluación de la Calidad de la Precisión Diagnóstica; CHR, riesgo clínico elevado; UHR, riesgo ultraelevado; BS, síntomas básicos; BSABS, Escala de Bonn para la Evaluación de los Síntomas Básicos; BPRS, Escala de Breve de Evaluación Psiquiátrica; BSIP, Instrumento de Basilea para la Detección de la Psicosis; CAARMS, Evaluación Exhaustiva del Estado de Riesgo Mental; SIPS, Entrevista Estructurada para Síndromes Prodrómicos; SPI-A, instrumento de Propensión a la Esquizofrenia; NA, no disponible.

El nomograma de Fagan, una herramienta de gráfica bidimensional para estimar qué tanto del resultado de una prueba modifica la probabilidad previa a la prueba de que un paciente presente psicosis, fue utilizado para estimar el valor clínico de la entrevista psicométrica de CHR en la población general y en otras muestras. De nuevo, se calculó el valor clínico en los LR+ y LR- obtenidos del metanálisis actual (43) y utilizando el riesgo de psicosis preprueba en las muestras diferentes según se estimó con base en la literatura disponible.

Las pruebas estadísticas fueron bilaterales y se definió la significación estadística como valores de la p de $< 0,05$.

RESULTADOS

Base de datos

El análisis de la literatura (organigrama de PRISMA disponible mediante solicitud a los autores) produjo 11 estudios independientes que cumplieron los criterios de inclusión, para un total de 2.519 sujetos (CHR+: N = 1.359; CHR-: N = 1.160) remitidos a servicios de atención a pacientes con alto riesgo

(tabla 1). La proporción de sujetos CHR+ en la muestra total fue de 0,54%, lo que reveló una serie de datos general equilibrada.

En cuatro estudios se utilizó CAARMS, en tres SIPS, en uno BSIP, en uno BSABS y en dos se utilizó tanto SIPS como SPI-A. La media del tiempo de seguimiento fue 37,72 meses (DE: 27,81; mediana = 33). Las evaluaciones de QUADAS fluctuaron de 2,5 a 14 (esta última es la puntuación más alta posible). Los principales motivos de una evaluación no óptima fueron la exposición (parcial) a antipsicóticos y la notificación insatisfactoria de resultados.

Precisión del pronóstico de la entrevista a pacientes con CHR

En los once estudios en que se entrevistó a sujetos que buscaban ayuda por síntomas de CHR, las estimaciones metanalíticas sumarias de Se y la AUC fueron extraordinarios, en tanto que la estimación de Sp fue insatisfactoria (figura 1). Hubo una heterogeneidad moderada a sustancial para Se ($I^2 = 51$, $p = 0,02$) y una heterogeneidad intensa para Sp ($I^2 = 95$, $p < 0,001$), de lo cual un 17% se debió a efectos umbral.

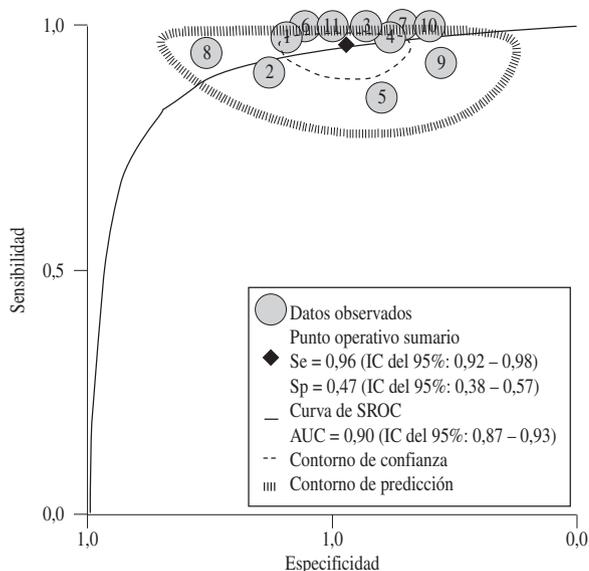


Figura 1. Curva de eficacia diagnóstica sumaria metanalítica (SROC) de las entrevistas psicométricas para evaluar el alto riesgo clínico (CHR). Se, sensibilidad; Sp, especificidad, AUC, área bajo la curva; 1- Klosterkötter et al (52), 2 - Yung et al (45); 3 - Riecher-Rössler et al (11); 4 - Woods et al (20); 5 - Addington et al (48); 6 - Liu et al (49); 7 - Simon et al (50); 8 - Lee et al (44); 9 - Schultze - Lutter et al (46); 10 - Kotlicka-Antczak et al (47); 11 - Spada et al (51).

Los análisis de sensibilidad revelaron que los dos estudios con la máxima proporción de sujetos CHR- en la muestra total tuvieron la Sp más alta (44,45), en tanto que los dos estudios con la proporción más baja de sujetos CHR- tuvieron la Sp más baja (46,47). Sin embargo, los análisis de metarregresión mostraron que la proporción de sujetos CHR+ en la muestra total no tuvo ninguna repercusión en la AUC general (38).

En las muestras en que se efectuó SIPS (20, 46, 48, 50), la Se fue 0,96 (IC del 95%: 0,88 a 0,99) y la Sp fue 0,39 (IC del 95%: 0,32 a 0,46). Las muestras en las que se aplicó CAARMS (44, 45, 47, 51), la Se fue 0,96 (IC del 95%: 0,82- 0,99) y la Sp fue 0,56 (IC del 95%: 0,38 - 0,73). No se contó con suficientes datos para llevar a cabo metanálisis de subgrupos en muestras en las que se utilizó BSIP (11), en muestras en que se empleó BSABS/SPI-A (46,50, 52) y en muestras que combinaban SIPS y SIP-A (46).

Los análisis de metarregresión no revelaron efectos significativos para media de edad, género sexual, tiempo de seguimiento, tamaño de la muestra y evaluación de la calidad (QUADAS), pero hubo un efecto significativo para la exposición a los antipsicóticos al inicio ($p = 0,04$). Este efecto fue impulsado por una disminución significativa de Se (0,94) en los cinco estudios en los que los sujetos estuvieron expuestos a antipsicóticos en comparación con los seis estudios en los que los sujetos no estuvieron expuestos ($Se = 0,98$).

Los diagnósticos según el modelo revelaron un buen ajuste del modelo e indicaron que un estudio estaba cercano al umbral de atípico (44). Los análisis de sensibilidad confirmaron un AUC muy satisfactoria (0,84) después que se retiró este estudio de la serie de datos.

Se llevaron a cabo análisis suplementarios agrupando las muestras disponibles en puntos de seguimiento específicos de 6, 12, 24 y ≥ 30 meses. Las AUC fueron excelentes en cada lapso de seguimiento: a los seis meses (7 muestras, AUC =

0,97, IC del 95%: 0,95 a 0,98), a los 12 meses (seis muestras, AUC = 0,94, IC del 95%: 0,92 a 0,96) a los 24 meses (ocho muestras, AUC = 0,94, IC del 95%: 0,92 - 0,96) y a ≥ 30 meses (siete muestras, AUC = 0,91, IC del 95%: 0,88 - 0,93).

Utilidad clínica de las entrevistas psicométricas de CHR en sujetos que buscan ayuda en servicios de atención a pacientes con alto riesgo

El riesgo de psicosis a 38 meses en los 2.519 sujetos que buscaron ayuda fue de un 15% (IC del 95%: 0,9% - 24%). Sobre la base de esta distribución previa, en la figura 2 se resume la relación continua entre la probabilidad PreTP y PosTP. El CHR+ se relacionó con un riesgo del 26% (IC del 95%: 23% - 30%) de presentar psicosis en un lapso de 38 meses, pero un LR+ pequeño de solo 1,82 (IC del 95%: 1,52 - 2,18), en tanto que el CHR- se relacionó con un riesgo del 1,56% (IC del 95%: 0,7% - 2,42%) de presentar psicosis y un LR- grande de 0,09 (IC del 95%: 0,04 - 0,18) (Figura 3).

Utilidad clínica estimada de entrevistas psicométricas de CHR en la población general y en otras muestras

Con base en la prevalencia de todos los trastornos psicóticos no orgánicos de un 3,27% (53) y los LR antes señalados en el

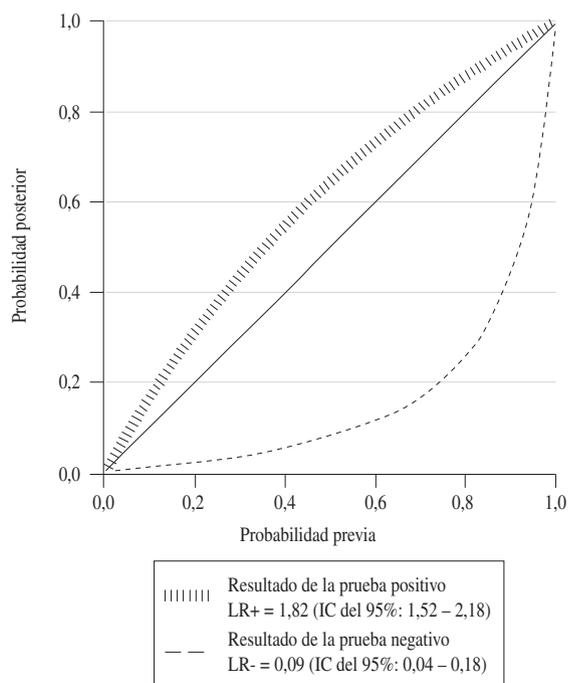


Figura 2. Gráfica de modificación de la probabilidad metanalítica, que ilustra la relación entre la probabilidad previa a la prueba (PreTP) (riesgo de psicosis de un 9% a un 24% a los 38 meses en personas que buscaron ayuda en servicios de detección temprana) y probabilidad posprueba (PosTP) (riesgo de psicosis a los 38 meses en quienes buscaron ayuda con base en entrevistas psicométricas para evaluar el alto riesgo clínico), calculadas como la probabilidad de un resultado de la prueba positivo (por encima de la línea diagonal; LR+) o negativo (por debajo de la línea diagonal, LR-) en el rango de 0-1 de PreTP.

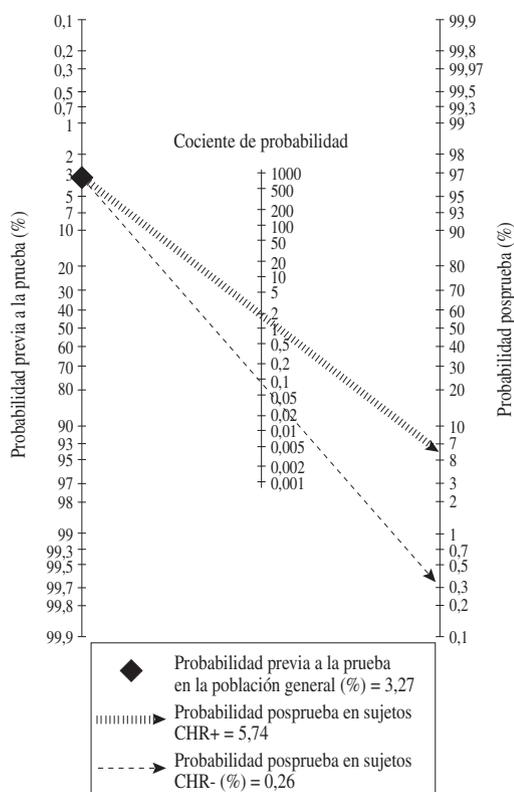


Figura 3. Nomograma de Fagan que ilustra el valor clínico metanalítico (probabilidad posprueba) de las entrevistas psicométricas para evaluar el alto riesgo clínico (CHR) en la población general a fin de pronosticar el riesgo de presentación de psicosis a los 38 meses, dado un supuesto riesgo de psicosis (probabilidad previa a la prueba) de un 3,27%, según se informó en una muestra representativa a nivel nacional de sujetos de la población general de 30 a 44 años de edad (véase 53).

curso de la vida, el nomograma de Fagan reveló solo una utilidad clínica limitada para los instrumentos de CHR en la población general. El resultado positivo en las pruebas para CHR se

relacionó con un riesgo de por vida de 5,74% de presentar psicosis, en tanto que el resultado negativo se relacionó con apenas tal riesgo (0,26%). En la tabla 2 se muestran las cifras correspondientes para otras muestras clínicas y no clínicas.

DISCUSIÓN

Este es el primer estudio en presentar una estimación metanalítica rigurosa y elaborada de la precisión predictora de las entrevistas psicométricas de individuos con CHR para pronosticar la aparición de la psicosis. La evaluación de los pacientes que buscan ayuda y que se remiten a un servicio de atención a personas con alto riesgo con una entrevista de CHR por lo general reveló un desempeño predictor global excelente en lo que respecta a la AUC en el seguimiento a 38 meses (valores de 0,9 - 1,0 se consideraron extraordinarios, de 0,8 - 0,9 excelentes y de 0,7 - 0,8 aceptables) (66), lo cual es equivalente a otros enfoques preventivos en medicina. Sin embargo, los valores de AUC excelentes fueron mediados principalmente por una capacidad notable de los instrumentos para descartar psicosis (es decir, LR- muy satisfactoriamente bajo y Se alta), a expensas de su capacidad para confirmar psicosis (LR+ insatisfactoriamente bajo y solo Sp global moderada), lo que indica alguna necesidad de mejorar más la predicción. Por el contrario, se estimó que era baja la utilidad clínica de los instrumentos actuales de CHR en sujetos que no buscan ayuda en la población general.

Nuestro primer objetivo fue investigar a nivel de metanálisis la precisión predictora global de instrumentos para determinar el CHR en la determinación del riesgo de evolucionar a la psicosis a los 38 meses en sujetos jóvenes que buscan ayuda y que son remitidos a servicios de atención a pacientes con alto riesgo. Primeramente estimamos la AUC, que sirve de medida global de desempeño de la prueba e indica la adecuación global de pruebas para un diagnóstico.

De esta manera, adoptamos un enfoque metodológico riguroso siguiendo las directrices internacionales para el

Tabla 2. Utilidad clínica estimada de instrumentos psicométricos para evaluar el alto riesgo clínico y pronosticar la presentación de psicosis en diversas poblaciones

Muestra	Riesgo de psicosis	Resultado de prueba positivo	Resultado de prueba negativo
Adolescentes psiquiátricos no seleccionados (27)	3,13% (12 meses)	3.13%	0.29%
Sujetos en contacto con servicios de tratamiento públicos (54)	0,35% (en el curso de la vida)	0.63%	<0.001%
Pacientes psiquiátricos en unidades forenses (55)	74% (en el curso de la vida)	83.38%	20.39%
Pacientes de atención primaria (56)	0,045% (por año)	<0.001%	<0.001%
Prisioneros (57)	3,90% (en el curso de la vida)	6.87%	0.36%
Mujeres posparto (58)	4% (12 meses)	7.04%	0.37%
Síndrome de deleción 22q11.2 (59)	16% (48 meses)	25.74%	1.68%
Adultos jóvenes con riesgo familiar de psicosis (60)	12% (30 meses)	19.88%	1.21%
Usuarios de cannabis de gran potencia (61)	24% (en el curso de la vida)	36.49%	2.76%
Militares (62)	0,014% (por año)	<0.001%	<0.001%
Minoría étnica negra (63)	1,45% (en el curso de la vida)	2.60%	0.13%
Refugiados (64)	3,3% (en el curso de la vida)	5.84%	0.31%
Epilepsia (65)	5,6% (en el curso de la vida)	9.74%	0.53%

Tabla 3. Precisión predictora de las pruebas de prevención indicadas en medicina clínica

Población con riesgo	Desenlace	Prueba diagnóstica	Sensibilidad (seguimiento)	Especificidad (seguimiento)	AUC (seguimiento)
Pacientes que acuden para evaluación de CHR	Psicosis	Entrevista CHR	0,96 (2 años)	0,47 (2 años)	0,89 (2 años)
Hombres con riesgo de cáncer de la próstata	Cáncer de la próstata	PSA (72, 73)	0,69 (5 años)	0,89 (5 años)	0,88 (5 años)
Hombres con riesgo de cáncer colorrectal	Cáncer colorrectal	Modelo de predicción de riesgo (74)	NA (5 años)	NA (5 años)	0,80 (5 años)
Mujeres con riesgo de cáncer colorrectal	Cáncer colorrectal	Modelo de predicción de riesgo (74)	NA (5 años)	NA (5 años)	0,73 (5 años)
Pacientes con ataque isquémico transitorio	Accidente cerebrovascular	Puntuación en ABCD2 (75,76)	0,57 (30 días)	0,32 (30 días)	0,72 (7 días)
Pacientes con enfermedad coronaria estable	Episodio coronario	Puntuación de riesgo de Framingham + número de vasos lesionados (77)	NA (8,5 años)	NA (8,5 años)	0,67 (77) (8,5 años)
Prediabetes	Diabetes	Glucosa plasmática en 30 minutos (78)	0,91 (9 años)	0,39 (9 años)	0,67 (9 años)
Alteración cognitiva leve	Enfermedad de Alzheimer	Subescala de ADAS-cog (79)	0,62 (1 año)	0,73 (1 año)	0,67 (1 año)
Mujeres con riesgo de cáncer de mama	Cáncer de mama invasivo positivo para receptor de estrógeno	Modelo de Gail (80)	0,50 (5 años)	0,65 (5 años)	0,60 (5 años)

CHR, alto riesgo clínico; AUC, área bajo la curva; PSA, antígeno prostático específico; ER, receptor de estrógeno; NA, no disponible; ADAS-cog, Escala de Evaluación de Enfermedad de Alzheimer – parte cognitiva.

metanálisis de precisión en el diagnóstico y en el pronóstico, a fin de evitar las deficiencias serias observadas en una tentativa metanalítica previa, como las muestras superpuestas, pasar por alto estudios y la falta de ajuste con respecto a varios factores moderadores (67, 68). Nuestro hallazgo de precisión congruente para el pronóstico entre los instrumentos para CHR es muy importante, dadas las diferencias significativas en sus criterios (69). Esta evidencia de un rol insignificante del instrumento de evaluación de CHR (es decir, CAARMS frente a SIPS) es congruente con nuestro metanálisis previo, el cual no reveló diferencias en los riesgos de transición anual combinados entre estos instrumentos (21). Este hallazgo también fue confirmado mediante un segundo metanálisis independiente (22).

Descubrimos además que pese a una precisión predictora general excelente, fue necesario mejorar específicamente la capacidad de confirmar la psicosis subsiguiente, es decir mejorar el LR+ y la Sp y a la vez conservar la capacidad excelente de descartarla. Esto es muy relevante dado que es muy difícil entrevistar a personas que buscan ayuda en servicios de atención a individuos con alto riesgo: se supone que estos presentan una gama media alta de un proceso continuo sintomático al mostrar síntomas leves y a menudo infrecuentes que ya tienen alguna significación clínica (24).

Sin embargo, diferenciar entre tales síntomas graduales mediante pruebas específicas o entrevistas no es un problema específico de la prevención de la psicosis o de otros enfoques preventivos en psiquiatría. Por ejemplo, en el caso de un estado de riesgo de diabetes, la Organización Mundial de la Salud (WHO) propuso utilizar el término “hiperglucemia intermedia” (es decir, prediabetes) para reflejar con exactitud la observa-

ción de que la glucemia es un proceso continuo variable y que sus categorías definidas están basadas en decisiones un poco arbitrarias en las cuales trazar una línea entre la normalidad y la anormalidad (70). De un modo similar a los diferentes umbrales y criterios utilizados para identificar a sujetos con CHR, la definición de prediabetes se basa en puntos umbral para la glucemia (5) para los cuales hay diferentes operacionalizaciones (por ejemplo, por la OMS y por la American Diabetes Association) (5). Así mismo, al igual que para el estado de CHR (7), el avance a la diabetes no es inevitable en la prediabetes; algunos individuos, ante la falta de alguna intervención, pueden permanecer en ese estado o incluso regresar a la normoglucemia (5). Debido a esto, se dispone de diversos instrumentos para valoración del riesgo con base en datos sociodemográficos o de cuestionarios que permiten identificar a sujetos con prediabetes, y su precisión predictora general es equivalente a nuestras estimaciones metanalíticas, como la AUC – 0,76 comunicada por la calificación de riesgo de Cambridge (71). En términos más generales, la precisión predictora general de los instrumentos de CHR fue equivalente si no es que superior a otras pruebas médicas diversas utilizadas para una prevención indicada (tabla 3).

Sin embargo, es importante resaltar que la AUC elevada de los instrumentos para evaluar el CHR es secundaria a una capacitación precisa de los evaluadores y a una supervisión estrecha continua proporcionada por profesionales clínicos expertos (7). En consecuencia, una guía reciente sobre la detección temprana de la psicosis recomienda explícitamente que la evaluación de CHR se realice en centros especializados por evaluadores bien capacitados o mediante la supervisión clínica por tales evaluadores (22).

El desequilibrio entre una Se excelente (0,96) y una Sp solo moderada (0,47) puede tener algunas implicaciones clínicas relevantes si se toma en cuenta que hemos incluido selectivamente solo estudios que distinguen individuos CHR+ de CHR- dentro del mismo grupo de sujetos que buscan ayuda. Dado que estas personas estaban buscando ayuda o ulteriormente fueron remitidas a servicios de detección temprana y a menudo presentaban también alteraciones psicosociales y funcionales (81) y otros síntomas no psicóticos (82) y trastornos (83), no debe pensarse que la utilización de evaluaciones del CHR identifica y trata a un grupo no seleccionado y asintomático con riesgo de un desenlace insatisfactorio (prevención general) (84). Más bien, la utilización de la evaluación del CHR sigue el método de una prevención indicada, cuya finalidad es detectar una enfermedad en sus etapas más tempranas, antes que aparezcan los síntomas declarados, y con la intervención para desacelerar o detener su avance hacia un cuadro clínico completamente declarado. Por consiguiente, la guía reciente antes señalada explícitamente restringe la evaluación de CHR a los pacientes que acuden a servicios de salud mental (22).

Con respecto al potencial diagnóstico incorrecto de CHR+ de personas que de hecho no llegan a presentar psicosis, o el potencial del diagnóstico incorrecto de CHR- en personas que presentarán psicosis, la Sp baja señala una estrategia escalonada y multicomponente. En el primer paso de conservación de la sensibilidad, se podrían utilizar instrumentos de evaluación del CHR para descartar negativos verdaderos, es decir, personas que improbablemente presenten psicosis. En un segundo paso, se podrían aplicar modelos de estratificación del riesgo clínico, neurocognitivos, biológicos o combinados adicionales al grupo de individuos CHR+, con el propósito de incrementar la Sp y la fiabilidad predictora. Esto posibilitaría la estratificación del riesgo y los tratamientos personalizados en forma correspondiente (85, 86).

Estimamos además la utilidad clínica de las evaluaciones de CHR en otras poblaciones clínicas y no clínicas, ya que la utilidad clínica es afectada por el riesgo de psicosis subyacente en una población. Descubrimos que las pruebas positivas para CHR se relacionaban con un riesgo del 26% de presentar psicosis en un lapso de 38 meses, una proporción equivalente a la de nuestro metanálisis previo (IC del 95%: 23 – 35) (21) de riesgos de transición en sujetos CHR+. Esto se debió a un pequeño LR+ de 1,82. También pudimos demostrar aquí por primera vez que la categoría CHR- se relacionaba con solo 1,56% de riesgo de evolucionar hacia la enfermedad, lo que se corresponde con un LR- alto de 0,09. Es importante señalar que la PosTP, según se estima por el cociente de probabilidad y la PreTP, en general es más exacta que si se estima a partir del PPV de la prueba. De hecho, con la ayuda de estas dos medidas (LR+ y LR-) fue posible estimar la PosTP en diferentes contextos caracterizados por una PreTP variable de riesgo de psicosis, la cual, no obstante, precisará de estudios empíricos.

Estimamos claramente por primera vez una utilidad clínica limitada de las entrevistas de CHR en la población general, lo que reveló solo un PPV pequeño e inadecuado de un 5,74%. Esta estimación es congruente con los resultados metanalíticos que indican que las experiencias psicóticas autonotificadas en la población general joven que no busca ayuda se relacionan con un riesgo insignificante de evolución a los trastornos psicóticos con el tiempo (87). Sin embargo, dado que las expe-

riencias psicóticas autonotificadas representan solo una estimación insatisfactoria de los síntomas de CHR evaluados por el profesional clínico, estos hallazgos podrían no reflejar la verdadera potencia predictora de los criterios de CHR en la población. Así mismo, al parecer no tiene caso utilizar las entrevistas de CHR psicométricas en muestras de adolescentes psiquiátricos no seleccionadas, pacientes que tienen acceso a tratamiento público o servicios de atención primaria, pacientes ingresados en unidades forenses, mujeres en etapa postparto, grupos étnicos minoritarios, militares, refugiados, pacientes con epilepsia y prisioneros. El último hallazgo solo es congruente con un estudio reciente que indica que el estado de CHR no pronostica la aparición de psicosis en muestras de adolescentes delincuentes (28). Por otra parte, nuestras estimaciones proporcionan algún apoyo a la utilidad clínica de las evaluaciones de CHR en sujetos con dos familiares psicóticos, en pacientes con síndrome de delección de 22q11.2 y en sujetos que utilizan cannabis de alta potencia, así como para estudios preventivos ya propuestos en algunas de estas muestras clínicas (88).

El nuevo hallazgo adicional es que nuestro gráfico de modificación de probabilidades permite futuros estudios de cálculo de la potencia en muestras caracterizadas por un riesgo de psicosis variable subyacente que esta fluctuando de 0 a 1. Por ejemplo, con nuestro gráfico disponible, los investigadores pueden trazar una línea vertical desde la probabilidad previa a la prueba seleccionada de la muestra hasta la línea del cociente de probabilidad apropiado y luego interpretar la probabilidad después de la prueba fuera de la escala vertical.

Reconocemos algunas limitaciones de este metanálisis. En primer lugar, debido a la limitada potencia estadística, pudimos comparar directamente la precisión predictora de diferentes instrumentos psicométricos. Sin embargo, los análisis de subgrupos revelaron AUC equivalentes de SIPS frente a CAARMS. Además, dos metanálisis independientes (21, 22) no revelaron alguna repercusión importante del tipo de instrumento psicométrico utilizado en las estimaciones del riesgo. Así mismo, no pudimos explicar toda la heterogeneidad observada a través de estudios individuales. Sin embargo, parte de esto fue explicable por los efectos de umbral y el efecto de la exposición a antipsicóticos en la Se. Se observó un efecto de la edad, con menores riesgos de transición en sujetos CHR+ más jóvenes en nuestro primer metanálisis (21) y recientemente se confirmó en otro reanálisis (22). Tal efecto de edad podría haberse pasado por alto en nuestros análisis, ya que solo el más pequeño de los estudios incluidos, con un seguimiento de solo 6 meses (69) fue únicamente en menores.

Por otra parte, los estudios individuales que se incluyeron aquí variaron con respecto al tiempo de seguimiento, aunque la metarregresión no reveló ningún efecto importante de esta variable. Así mismo, llevamos a cabo análisis complementarios en cada lapso de seguimiento específico, y estos análisis confirmaron AUC excelentes. Por otra parte, hay nueva evidencia metanalítica de que, en muestras de personas con riesgo ultraelevado (UHR), es más factible que ocurra la evolución a la psicosis en los primeros 2 años después de la presentación a los servicios clínicos, con una meseta estable después de 36 meses (89). Puesto que nuestro tiempo de seguimiento medio (38 meses) queda en este periodo de meseta, el seguimiento no tuvo una repercusión importante en las diferentes muestras principalmente con riesgo para los criterios de UHR.

CONCLUSIONES

El presente metanálisis de precisión predictora indicó que las entrevistas que actualmente se utilizan para prever la aparición de la psicosis tienen un desempeño predictor general excelente. Esto respalda su uso como herramientas clínicas para una prevención indicada en personas que buscan ayuda en servicios de salud mental en todo el mundo, siempre y cuando los evaluadores se hayan sometido a una formación adecuada, en tanto que desalientan su empleo para la prevención en individuos de la población general que no buscan ayuda.

Agradecimientos

P. Fusar-Poli fue respaldado en parte por una Presea para Investigador Joven de NARSAD de 2014. Los últimos dos autores contribuyeron en igual proporción a esta investigación.

Bibliografía

1. Insel TR. Rethinking schizophrenia. *Nature* 2010;468:187-93.
2. McGorry PD. Early clinical phenotypes, clinical staging, and strategic biomarker research: building blocks for personalized psychiatry. *Biol Psychiatry* 2013;74:394-5.
3. Arbyn M, Verdoodt F, Snijders P et al. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2014;15:172-83.
4. Michel C, Schultze-Lutter F, Schimmelmann BG. Screening instruments in child and adolescent psychiatry: general and methodological considerations. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2014;23: 725-7.
5. Tabak AG, Herder C, Rathmann W et al. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet* 2012;379:2279-90.
6. Kapur S, Phillips AG, Insel TR. Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Mol Psychiatry* 2012;17:1174-9.
7. Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A et al. The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry* 2013;70:107-20.
8. Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP et al. Comprehensive Assessment of at Risk Mental State. Parkville: PACE Clinic, ORYGEN Research Centre, University of Melbourne, 2006.
9. Yung AR, Yuen HP, McGorry PD et al. Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *Aust N Z J Psychiatry* 2005;39:964-71.
10. McGlashan T, Walsh B, Woods S. The psychosis-risk syndrome: handbook for diagnosis and follow-up. Oxford: Oxford University Press, 2010.
11. Riecher-Rössler A, Aston J, Ventura J et al. The Basel screening instrument for psychosis (BSIP): development, structure, reliability and validity. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2008;76:207-16.
12. Yung AR, Stanford C, Cosgrave E et al. Testing the ultra high risk (prodromal) criteria for the prediction of psychosis in a clinical sample of young people. *Schizophr Res* 2006;84:57-66.
13. Klosterkötter J, Gross G, Huber G et al. Evaluation of the Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms - BSABS as an instrument for the assessment of schizophrenia proneness: a review of recent findings. *Neurol Psychiatry Brain Res* 1997;5:137-50.
14. Schultze-Lutter F, Addington J, Ruhrmann S et al. Schizophrenia Proneness Instrument, Adult version (SPI-A). Rome: Fioriti, 2007.
15. Schultze-Lutter F, Koch E. Schizophrenia Proneness Instrument, Child and Youth version (SPI-CY). Rome: Fioriti, 2010.
16. Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, Fusar-Poli P et al. Basic symptoms and the prediction of first-episode psychosis. *Curr Pharm Des* 2012;18:351-7.
17. Schultze-Lutter F. Subjective symptoms of schizophrenia in research and the clinic: the basic symptom concept. *Schizophr Bull* 2009;35:5-8.
18. Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL et al. Prodromal assessment with the Structured Interview for Prodromal Syndromes and the Scale of Prodromal Symptoms: predictive validity, interrater reliability, and training to reliability. *Schizophr Bull* 2003;29:703-15.
19. Schultze-Lutter F, Klosterkötter J, Pickler H et al. Predicting first-onset of psychosis by basic symptom criteria. *Clin Neuropsychiatry* 2007;4:11-22.
20. Woods SW, Addington J, Cadenhead KS et al. Validity of the prodromal risk syndrome for psychosis: findings from North American Prodrome Longitudinal Study. *Schizophr Bull* 2009;35:894-908.
21. Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR et al. Predicting psychosis: a meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:1-10.
22. Schultze-Lutter F, Michel C, Schmidt SJ et al. EPA guidance on the early detection of clinical high risk states of psychoses. *Eur Psychiatry* 2015;30:405-16.
23. Fusar-Poli P, Carpenter W, Woods SW et al. Attenuated psychosis syndrome: ready for DSM-5.1? *Annu Rev Clin Psychol* 2014;10: 155-92.
24. Schultze-Lutter F, Michel C, Ruhrmann S et al. Prevalence and clinical significance of DSM-5-attenuated psychosis syndrome in adolescents and young adults in the general population: the Bern Epidemiological At-Risk (BEAR) Study. *Schizophr Bull* 2014;40: 1499-08.
25. Kelleher I, Murtagh A, Molloy C et al. Identification and characterization of prodromal risk syndromes in young adolescents in the community: a population-based clinical interview study. *Schizophr Bull* 2012;38:239-46.
26. Schimmelmann B, Michel C, Martz-Irngartinger A et al. Age matters in the prevalence and clinical significance of ultra-high-risk for psychosis symptoms and criteria in the general population: findings from the BEAR and BEARS-Kid studies. *World Psychiatry* 2015;14:189-97.
27. Lindgren M, Manninen M, Kalska H et al. Predicting psychosis in a general adolescent psychiatric sample. *Schizophr Res* 2014;158: 1-6.
28. Manninen M, Lindgren M, Therman S et al. Clinical high-risk state does not predict later psychosis in a delinquent adolescent population. *Early Interv Psychiatry* 2014;8:87-90.
29. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000;283:2008-12.
30. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009;339:b2535.
31. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB et al. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2003;3:25.
32. Macaskill P, Gatsonis C, Deeks J et al. Cochrane handbook for systematic reviews of diagnostic test accuracy Version 1.0. In: Deeks JJ, Bossuyt PM, Gatsonis C (eds) *The Cochrane Collaboration*, 2010.
33. Smetana GW, Umscheid CA, Chang S et al. Methods guide for authors of systematic reviews of medical tests: a collaboration between the Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) and the Journal of General Internal Medicine. In: Chang

- SM, Matchar DB, Smetana GW et al (eds). *Methods guide for medical test reviews*. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality, 2012.
34. Dwamena BA. MIDAS: computational and graphical routines for meta-analytical integration of diagnostic accuracy studies in Stata. Ann Arbor: Division of Nuclear Medicine, Department of Radiology, University of Michigan Medical School, 2007.
 35. Harbord R, Whiting P. Meta-analysis of diagnostic accuracy using hierarchical logistic regression. *Stata J* 2009;9:211-29.
 36. Janda S, Shahidi N, Gin K et al. Diagnostic accuracy of echocardiography for pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2011;97:612-22.
 37. Lipsey M, Wilson D. *Practical meta-analysis*. Thousand Oaks: Sage Publications, 2000.
 38. Bekkar M, Djemaa H, Alitouche T. Evaluation measures for models assessment over imbalanced data sets. *J Inf Eng Appl* 2013;3:27-38.
 39. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557-60.
 40. Deeks JJ, Macaskill P, Irwig L. The performance of tests of publication bias and other sample size effects in systematic reviews of diagnostic test accuracy was assessed. *J Clin Epidemiol* 2005;58:882-93.
 41. Wanders LK, East JE, Uitentuis SE et al. Diagnostic performance of narrowed spectrum endoscopy, autofluorescence imaging, and confocal laser endomicroscopy for optical diagnosis of colonic polyps: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013;14:1337-47.
 42. Li J, Fine J, Safdar N. Prevalence-dependent diagnostic accuracy measures. *Stat Med* 2007;26:3258-73.
 43. Fagan TJ. Letter: Nomogram for Bayes theorem. *N Engl J Med* 1975;293:257.
 44. Lee J, Rekh G, Mitter N et al. The Longitudinal Youth at Risk Study (LYRIKS) – an Asian UHR perspective. *Schizophr Res* 2013;151:279-83.
 45. Yung AR, Nelson B, Stanford C et al. Validation of “prodromal” criteria to detect individuals at ultra high risk of psychosis: 2 year follow-up. *Schizophr Res* 2008;105:10-17.
 46. Schultze-Lutter F, Klosterkötter J, Ruhrmann S. Improving the clinical prediction of psychosis by combining ultra-high risk criteria and cognitive basic symptoms. *Schizophr Res* 2014;154: 100-6.
 47. Kotlicka-Antczak M, Pawelczyk T, Rabe-Jablonska J et al. PORT (Programme of Recognition and Therapy): the first Polish recognition and treatment programme for patients with an at-risk mental state. *Early Interv Psychiatry* (in press).
 48. Addington J, Piskulic D, Perkins DO et al. Affect recognition in people at clinical high risk of psychosis. *Schizophr Res* 2012;140: 87-92.
 49. Liu CC, Lai MC, Liu CM et al. Follow-up of subjects with suspected pre-psychotic state in Taiwan. *Schizophr Res* 2011;126:65-70.
 50. Simon AE, Gradel M, Cattapan-Ludewig K et al. Cognitive functioning in at-risk mental states for psychosis and 2-year clinical outcome. *Schizophr Res* 2012;142:108-15.
 51. Spada G, Molteni S, Pistone C et al. Identifying children and adolescents at ultra high risk for psychosis in Italian neuropsychiatry services: a feasibility study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* (in press).
 52. Klosterkötter J, Hellmich M, Steinmeyer EM et al. Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:158-64.
 53. Perala J, Suvisaari J, Saarni SI et al. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:19-28.
 54. Morgan VA, McGrath JJ, Jablensky A et al. Psychosis prevalence and physical, metabolic and cognitive co-morbidity: data from the second Australian national survey of psychosis. *Psychol Med* 2013;23:1-14.
 55. Andreasson H, Nyman M, Krona H et al. Predictors of length of stay in forensic psychiatry: the influence of perceived risk of violence. *Int J Law Psychiatry* 2014;37:635-42.
 56. Hardoon S, Hayes JF, Blackburn R et al. Recording of severe mental illness in United Kingdom primary care, 2000-2010. *PLoS One* 2013;8:e82365.
 57. Fazel S, Seewald K. Severe mental illness in 33,588 prisoners worldwide: systematic review and meta-regression analysis. *Br J Psychiatry* 2012;200:364-73.
 58. Vesga-Lopez O, Blanco C, Keyes K et al. Psychiatric disorders in pregnant and postpartum women in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:805-15.
 59. Gothelf D, Schneider M, Green T et al. Risk factors and the evolution of psychosis in 22q11.2 deletion syndrome: a longitudinal 2-site study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013;52:1192-203.
 60. Johnstone EC, Ebmeier KP, Miller P et al. Predicting schizophrenia: findings from the Edinburgh High-Risk Study. *Br J Psychiatry* 2005;186:18-25.
 61. Di Forti M, Marconi A, Carra E et al. Proportion of patients in south London with first-episode psychosis attributable to use of high potency cannabis: a case-control study. *Lancet Psychiatry* (in press).
 62. Cowan DN, Weber NS, Fisher JA et al. Incidence of adult onset schizophrenic disorders in the US military: patterns by sex, race and age. *Schizophr Res* 2011;127:235-40.
 63. Qassem T, Bebbington P, Spiers N et al. Prevalence of psychosis in black ethnic minorities in Britain: analysis based on three national surveys. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2015;50:1057-64.
 64. Llosa AE, Ghantous Z, Souza R et al. Mental disorders, disability and treatment gap in a protracted refugee setting. *Br J Psychiatry* 2014;204:208-13.
 65. Clancy MJ, Clarke MC, Connor DJ et al. The prevalence of psychosis in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2014;14:75.
 66. Hosmer W, Lemeshow S. *Applied survival analysis: regression modeling of time to event data*. New York: Wiley, 1999.
 67. Mitchell AJ. Predicting the development of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2012;200:254.
 68. Fusar-Poli P. Predicting the development of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2012;200:254-5.
 69. Schultze-Lutter F, Schimmelmann BG, Ruhrmann S et al. ‘A rose is a rose is a rose’, but at-risk criteria differ. *Psychopathology* 2013;46:75-87.
 70. World Health Organization. *Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: Report of a WHO/IDF Consultation*. Geneva: World Health Organization, 2006.
 71. Thomas C, Hypponen E, Power C. Type 2 diabetes mellitus in midlife estimated from the Cambridge Risk Score and body mass index. *Arch Intern Med* 2006;166:682-88.
 72. Mettlin C, Murphy GP, Bahaian RJ et al. The results of a five-year early prostate cancer detection intervention. Investigators of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer* 1996;77:150-9.
 73. Littrup PJ, Kane RA, Mettlin CJ et al. Cost-effective prostate cancer detection. Reduction of low-yield biopsies. Investigators of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer* 1994;74:3146-58.
 74. Shin A, Joo J, Yang HR et al. Risk prediction model for colorectal cancer: National Health Insurance Corporation study, Korea. *PLoS One* 2014;9:e88079.
 75. Ghia D, Thomas P, Cordato D et al. Low positive predictive value of the ABCD2 score in emergency department transient ischaemic attack diagnoses: the South Western Sydney Transient Ischaemic Attack Study. *Int Med J* 2012;42:913-8.

76. Giles MF, Rothwell PM. Systematic review and pooled analysis of published and unpublished validations of the ABCD and ABCD2 transient ischemic attack risk scores. *Stroke* 2010;41:667-73.
77. Sugamata W, Nakamura T, Uematsu M et al. The combined assessment of flow-mediated dilation of the brachial artery and brachial-ankle pulse wave velocity improves the prediction of future coronary events in patients with chronic coronary artery disease. *J Cardiol* 2014;64:179-84.
78. Kim YA, Ku EJ, Khang AR et al. Role of various indices derived from an oral glucose tolerance test in the prediction of conversion from prediabetes to type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 106:351-9.
79. Rozzini L, Vicini Chilovi B, Bertolotti E et al. The importance of Alzheimer disease assessment scale-cognitive part in predicting progress for amnesic mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2008;21:261-7.
80. Chlebowski RT, Anderson GL, Lane DS et al. Predicting risk of breast cancer in postmenopausal women by hormone receptor status. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1695-705.
81. Fusar-Poli P, Rocchetti M, Sardella A et al. Disorder, not just a state of risk: meta-analysis of functioning and quality of life in subjects at high clinical risk for psychosis. *Br J Psychiatry* (in press).
82. Fusar-Poli P, Nelson B, Valmaggia L et al. Comorbid depressive and anxiety disorders in 509 individuals with an at risk mental state: impact on psychopathology and transition to psychosis *Schizophr Bull* 2014;40:120-31.
83. Fusar-Poli P, Byrne M, Badger S et al. Outreach and support in South London (OASIS), 2001-2011: ten years of early diagnosis and treatment for young individuals at clinical high risk for psychosis. *Eur Psychiatry* 2012;28:315-26.
84. Yung AR, Woods SW, Ruhrmann S et al. Whither the attenuated psychosis syndrome? *Schizophr Bull* 2012;38:1130-4.
85. Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Salokangas RK et al. Prediction of psychosis in adolescents and young adults at high risk: results from the prospective European prediction of psychosis study. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:241-51.
86. Koutsouleris N, Riecher-Rössler A, Meisenzahl EM et al. Detecting the psychosis prodrome across high-risk populations using neuroanatomical biomarkers. *Schizophr Bull* 2015;41:471-82.
87. Fusar-Poli P, Yung AR, McGorry P et al. Lessons learned from the psychosis high-risk state: towards a general staging model of prodromal intervention. *Psychol Med* 2014;44:17-24.
88. Armando M, De Crescenzo F, Vicari S et al. Indicated prevention with long-chain polyunsaturated omega-3 fatty acids in patients with 22q11DS genetically at high risk for psychosis. Protocol of a randomized, double-blind, placebo-controlled treatment trial. *Early Interv Psychiatry* (in press).
89. Kempton M, Bonoldi I, Valmaggia L et al. Speed of psychosis progression in people at ultra high clinical risk: a complementary meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2015;72:622-3.

DOI 10.1002/wps.20250

Imbricación etiológica entre el trastorno obsesivo-compulsivo y la anorexia nerviosa: un estudio de cohortes longitudinales, de familia multigeneracional y gemelar

MARTIN CEDERLÖF¹, LAURA M. THORNTON², JESSICA BAKER², PAUL LICHTENSTEIN¹, HENRIK LARSSON¹, CHRISTIAN RÜCK³, CYNTHIA M. BULIK^{1,2,4}, DAVID MATAIX-COLS³

¹Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; ²Department of Psychiatry, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC, USA; ³Department of Clinical Neuroscience, Centre for Psychiatric Research and Education, Karolinska Institutet and Stockholm County Council, Stockholm, Sweden; ⁴Department of Nutrition, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC, USA

El trastorno obsesivo-compulsivo (OCD) a menudo se presenta simultáneamente con anorexia nerviosa (AN), una comorbilidad que complica el tratamiento clínico de los dos trastornos. Este estudio basado en la población tiene como propósito analizar los patrones de comorbilidad, riesgos longitudinales, riesgos familiares compartidos y factores genéticos comunes del OCD y la AN a nivel de la población. Los participantes fueron individuos con un diagnóstico de OCD (N= 19.814) o AN (N=8.462) en el Registro Nacional de Pacientes Sueco entre enero de 1992 y diciembre de 2009; sus familiares en primero, segundo y tercer grado e individuos de comparación equiparados en la población (cociente de 1:10) no afectados así como sus familiares. También se incluyó a mujeres gemelas del Registro Sueco de Gemelos basado en la población (N=8.550). Las mujeres con OCD mostraron un incremento de 16 tantos en el riesgo de tener un diagnóstico concomitante de AN, en tanto que los hombres con OCD tuvieron un incremento de 37 tantos en el riesgo. Los análisis longitudinales demostraron que los individuos con diagnóstico inicial de OCD tuvieron un mayor riesgo de un diagnóstico subsiguiente de AN (cociente de riesgo; RR=3,6), en tanto que los individuos con un diagnóstico inicial de AN tuvieron un riesgo incluso mayor de un diagnóstico subsiguiente de OCD (RR=9,6). Estos riesgos longitudinales fueron más o menos el doble de mayores para hombres que para mujeres. Los familiares en primero y segundo grado de probandos con OCD tuvieron un aumento del riesgo para AN y la magnitud de este riesgo por lo general se incrementó con el grado de parentesco genético. Los modelos bifactoriales de gemelos revelaron un grado moderado pero significativo de imbricación genética entre el OCD autonotificado y los diagnósticos de AN (ra=0,52; IC del 95%: 0,26 a 0,81), pero la mayor parte de la varianza genética fue específica del trastorno. La correlación genética moderadamente elevada respalda la idea de que este patrón comórbido observado con frecuencia al menos en parte se debe a factores genéticos en común, aunque son más importantes los factores específicos del trastorno. Estos resultados tienen repercusiones en los esfuerzos actuales de búsqueda de genes, así como en el ejercicio clínico.

Palabras clave: Trastorno obsesivo compulsivo, anorexia nerviosa, trastornos de la conducta alimentaria, epidemiología genética, comorbilidad, factores genéticos en común.

(*World Psychiatry* 2015;14:333–338)

Se ha observado por mucho tiempo una relación entre el trastorno obsesivo-compulsivo (OCD) y los trastornos de la conducta alimentaria, sobre todo la anorexia nerviosa (AN). En el contexto académico clínico, estos trastornos pueden presentarse simultáneamente con mucha más frecuencia que lo esperado por el azar, y las estimaciones de la prevalencia en el curso de la vida para el OCD han fluctuado de 95% a 62% en pacientes con trastornos de la conducta alimentaria (1,2). Asimismo, la prevalencia estimada de trastornos de la conducta alimentaria en muestras de pacientes con OCD fluctúa de un 11% a un 42% (3-5). De hecho, el OCD puede preceder al inicio de los trastornos de la conducta alimentaria hasta en un cuarto de los casos, aunque los estudios relevantes, con pocas excepciones (5), han sido retrospectivos (1,2,6,7).

Desde el punto de vista clínico, la comorbilidad entre el OCD y los trastornos de la conducta alimentaria plantea retos especiales. Por ejemplo, debido a los efectos cognitivos del ayuno, los pacientes con muy bajo peso corporal que tienen anorexia nerviosa muestran dificultades para comprometerse con la psicoterapia cognitiva conductual para el OCD y beneficiarse de ella.

Dadas estas consideraciones clínicas, es necesario comprender mejor la índole de la relación entre el OCD y la AN. Una posibilidad es que el OCD tiene factores de riesgo familiar en común con la AN. Estudios controlados en familias han señalado

tasas elevadas de OCD en familiares de pacientes con trastornos de la conducta alimentaria, sobre todo AN de tipo restrictivo (8,9). Por otra parte, en estudios de familias no se han observado tasas elevadas de trastornos de la conducta alimentaria en familiares de pacientes con OCD (10,11), aunque esto podría estar relacionado con la baja prevalencia de trastornos de la conducta alimentaria en la población. Por consiguiente, en la actualidad no está claro si hay una transmisión familiar compartida entre el OCD y los trastornos de la conducta alimentaria (12).

En este estudio, vinculamos los registros nacionales longitudinales suecos, incluyendo a familias multigeneracionales y gemelos, para esclarecer nuevos aspectos de las características de las relaciones entre el OCD y la AN. Primeramente analizamos los patrones de comorbilidad entre el OCD y la AN a nivel de la población. Luego utilizamos análisis longitudinales para examinar el riesgo secuencial de AN en individuos con diagnóstico inicial de OCD, y el riesgo secuencial de OCD en pacientes con diagnóstico inicial de AN. Enseguida, investigamos el riesgo de AN en familiares de individuos con OCD que no tuvieron un diagnóstico de AN en el curso de la vida, en comparación con el riesgo en familiares de individuos sin un diagnóstico de OCD o de AN, estratificado según grado de relación genética con los probandos. Por último, llevamos a cabo un análisis bifactorial gemelar de diagnósticos autonotificados de OCD y AN en una muestra extensa de mujeres geme-

las basada en la población. Nuestro enfoque de múltiples métodos conlleva el ajuste con respecto a muchos de los factores de confusión relacionados con la enfermedad que puedan crear relaciones falsas entre los trastornos.

MÉTODOS

Registros nacionales

Después de la aprobación del Consejo Regional de Ética en Estocolmo, vinculamos tres registros suecos nacionales utilizando los números de identificación personal individuales asignados al nacer o, para los inmigrantes residentes, al llegar al país. El Registro de Población Total contiene datos demográficos de todos los individuos registrados como habitantes suecos desde 1968 y es ampliado por el Registro Multigeneración, que contiene información en torno a la identidad de los padres biológicos de todos los individuos nacidos en Suecia a partir de 1932 e individuos que viven en Suecia desde 1961. El Registro Nacional Sueco de Pacientes (13) abarca la atención a pacientes psiquiátricos hospitalizados desde 1969 y la atención a pacientes psiquiátricos ambulatorios desde 2001.

Definición y validez de los códigos de ICD para OCD y AN

Se definió a los probandos de OCD como individuos identificados en el Registro Nacional de Pacientes con un mínimo de un diagnóstico de OCD según la ICD-10 (F42). Los códigos de ICD-10 para OCD fueron validados obteniendo una muestra aleatoria de registros de pacientes (N=68) de tres condados suecos. Cada archivo fue analizado y evaluado de manera anónima por dos psiquiatras independientes. Los códigos de la ICD-10 tuvieron una validez excelente, con un valor diagnóstico de un resultado positivo de 91% (evaluador 1) y 96% (evaluador 2). El acuerdo entre evaluadores fue notable ($\kappa=0,98$, $p<0,001$) (14).

Se definió a los probandos de AN como individuos identificados en el Registro Nacional de Pacientes con un mínimo de un diagnóstico de AN según la ICD-10 (F50.0 o F50.1). Los códigos de ICD-10 para la AN fueron validados comparando los diagnósticos de trastorno de la conducta alimentaria en el Registro Nacional de Pacientes con los diagnósticos en dos registros de calidad especializados: el Registro de Calidad Nacional de Riksät para el Tratamiento Especializado de los Trastornos de la Conducta Alimentaria y el Sistema de Aseguramiento de la Calidad Regional Escalonado para los trastornos de la conducta alimentaria (15). Esto generó un valor diagnóstico de un resultado positivo de un 83% y un valor diagnóstico de un resultado negativo de un 73%.

Datos de gemelos

Los gemelos fueron alistados del estudio basado en la población STAGE (Detección de Adultos Gemelos: Genes y Medio Ambiente) basado en todos los gemelos del Registro Sueco de Gemelos nacidos entre 1959 y 1965 (16). La población diana del estudio STAGE comprendió aproximadamente

43.000 gemelos elegibles. En 2005 a 2006, se invitó a los gemelos por correo para participar en el estudio. Casi 25.000 individuos respondieron al cuestionario, el cual abarcó enfermedades complejas comunes. Los gemelos también podían optar por completar una entrevista telefónica con un entrevistador capacitado utilizando un método de recolección de datos basado en computadora.

Se evaluó el OCD autonotificado utilizando un solo apartado: "¿Tiene o ha tenido alguna vez OCD?" Las opciones de respuesta fueron "Sí", "No" y "No lo sé/Rehusó". La AN se evaluó utilizando una entrevista clínica estructurada en línea expandida para el instrumento basado en el DSM-IV (SCID). Los criterios de estudio para la AN fueron el índice de masa corporal relacionado con la enfermedad más bajo en el curso de la vida de menos de 18,55, temor al menos poco de aumentar de peso o de engordar mientras se tiene un peso bajo, y sentirse por lo menos un poco obeso mientras se tiene bajo peso corporal. Los participantes fueron codificados con "1" si cumplían todos los criterios, "0" si presentaban menos de todos los criterios y "fallido" si no se podía establecer algún diagnóstico. Debido a que había muy pocos varones (N=10) con un diagnóstico de AN, sólo las mujeres de pares monocigóticos y del mismo sexo dicigóticos fueron incluidos en los análisis de gemelos (17).

STAGE fue aprobado por el Consejo Regional de Ética y los participantes proporcionaron consentimiento informado respondiendo al cuestionario o verbalmente por teléfono antes de su participación. Este estudio también fue aprobado por la Junta Biomédica de Análisis Institucional de la Universidad de Carolina del Norte.

Análisis estadísticos

En los análisis de la población examinamos primero el riesgo de AN en individuos con OCD, en comparación con individuos sin OCD al momento del primer diagnóstico de los probandos. Para cada individuo con OCD, se seleccionaron en forma aleatoria de la población general 10 individuos para comparación equiparable en cuanto a año de nacimiento, género sexual y país de residencia. Los individuos de comparación tenían que estar vivos, vivir en Suecia y no tener un diagnóstico de OCD hasta la fecha del primer diagnóstico de OCD del probando.

En los análisis longitudinales, estimamos el riesgo de que los individuos con OCD recibirían un diagnóstico subsiguiente de AN durante el periodo de seguimiento, en comparación con los individuos con un diagnóstico de OCD. A la inversa, analizamos el riesgo de que los individuos con diagnóstico inicial de AN más tarde recibieran un diagnóstico de OCD durante el periodo de seguimiento, en comparación con los individuos sin un diagnóstico de AN. También calculamos el número mediano de años (más el rango intercuartílico) entre el primer diagnóstico (por ejemplo, OCD) y el diagnóstico subsiguiente (por ejemplo, AN).

Utilizamos el diseño de familia multigeneracional para analizar la posible imbricación etiológica entre OCD y AN. En concreto, el riesgo de AN en familiares de individuos con OCD que no tuvieron un diagnóstico de AN en el curso de la vida, se comparó con el riesgo de familiares de individuos sin un diagnóstico de OCD o AN. Para cada par de probando-pariente, 10

Tabla 1. Riesgo de anorexia nerviosa en individuos con OCD en comparación con individuos comparativos equiparados de la población general sin OCD

	Probandos de OCD (N=19.512) ^a	Individuos equiparados para comparación (N=195.120)	RR (IC del 95%)
Mujeres + hombres	572 (2.9%)	368 (0.2%)	16.9 (14.8-19.4)
Mujeres	524 (4.8%)	355 (0.3%)	16.1 (14.0-18.5)
Hombres	524 (4.8%)	355 (0.3%)	16.1 (14.0-18.5)

OCD, trastorno obsesivo-compulsivo; RR, cociente de riesgos; IC, intervalo de confianza.

^aPara 302 pacientes con OCD no se pudieron asignar individuos de comparación por los criterios de equiparamiento.

pares de personas y parientes no expuestos seleccionados al azar fueron equiparados según año de nacimiento y género sexual, y estos individuos tenían que estar vivos, vivir en Suecia y no tener un diagnóstico de OCD cuando se efectuó el diagnóstico inicial en el probando. Este método reduce el sesgo potencial introducido por individuos en los registros de población que entran en el estudio en diferentes épocas (truncamiento a la izquierda). Se excluyó a los familiares de individuos con OCD afectados por el mismo trastorno, a fin de garantizar que estudiásemos la transmisión independiente de los trastornos. Se asumen factores de riesgo familiar compartidos (genéticos y ambientales) cuando los individuos con el trastorno índice (es decir, OCD) tienen familiares con el otro trastorno (es decir, AN) pero no el trastorno índice (18). Se analizó por separado a los familiares en primero, segundo y tercer grado, para analizar el grado en el cual las asociaciones familiares estaban sujetas a la influencia de factores genéticos y ambientales compartidos.

Para estimar los riesgos concomitantes y secuenciales de AN en individuos con OCD (y viceversa), calculamos los cocientes de riesgo (RR) y los intervalos de confianza (IC) del 95% utilizando regresión logística condicional. Al evaluar los riesgos dentro de familias, se obtuvieron los IC con una función estimadora de emparejado rigurosa, a fin de hacer el ajuste con respecto a la estructura de datos correlacionados. Todos los análisis se llevaron a cabo en el programa SAS versión 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

Se llevaron a cabo análisis de gemelos utilizando el programa Mx (<http://www.vcu.edu/mx/>). En el estudio de gemelos característico se evalúa la proporción de la variación fenotípica atribuible a la variación genética en los individuos (heredable) y cuáles proporciones se deben a factores en común y singulares. En concreto, se estima la proporción de la varianza debida a: a) efectos genéticos aditivos (que representan la repercusión acumulada de varios genes, es decir, heredables, a_2); b) efectos ambientales en común (influencias ambientales a las cuales están expuestas los dos miembros de un par de gemelos, independientemente de la cigitud, c_2); y c) efectos ambientales únicos (efectos ambientales que repercuten en un gemelo pero no en el otro) y error de medición (e_2). Por consiguiente, la suma de $a_2 + c_2 + e_2 = 1$ (varianza total).

Una extensión de este modelo de gemelos, el modelo de ecuación estructural bifactorial que utiliza la factorización de

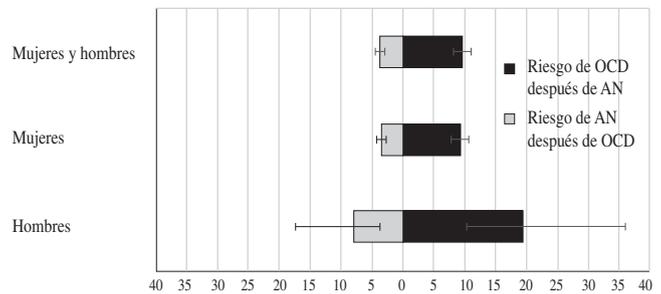


Figura 1. Riesgos secuenciales de recibir un diagnóstico de trastorno obsesivo-compulsivo (OCD) después de haber recibido un diagnóstico inicial de anorexia nerviosa (AN) (lado derecho, en negro) y viceversa (lado izquierdo, en gris), según género de probando. Los valores representan cocientes de riesgo e intervalos de confianza.

Cholesky, se adaptó a los datos. Aplicamos un modelo reducido que incluyó estimaciones para dos fuentes de variación (efectos genéticos aditivos y efectos ambientales singulares, modelo de AE) para OCD y para AN, y las correlaciones que indicaban la proporción de la varianza que los dos rasgos tienen en común debido a factores genéticos (r_a) y ambientales singulares (r_e). La selección del modelo se basó en los mejores modelos de adaptación para el OCD y la AN publicados en otras partes (19,20) (no hubo pérdida del ajuste del modelo de AE en comparación con el modelo completo). Aplicamos la opción de datos ordinales burdos en Mx, lo que permite analizar datos de pares de gemelos completos e incompletos. Informamos estimaciones de parámetros con su IC del 95%.

RESULTADOS

Comorbilidad

Identificamos a 19.814 individuos con un antecedente de diagnóstico de OCD (43,5% varones) y a 8.462 individuos con un antecedente de diagnóstico de AN (6,4% varones). Los individuos con OCD tuvieron un incremento de 17 tantos en el riesgo de tener un diagnóstico concomitante de AN. Aunque los varones con OCD tuvieron un riesgo absoluto inferior de

Tabla 2. Riesgo longitudinal de recibir un diagnóstico subsiguiente de anorexia nerviosa durante el periodo de seguimiento en probandos con un diagnóstico inicial de OCD, en comparación con individuos sin OCD

	Diagnóstico inicial de OCD		
	Presente (N=19.069) ^a	Ausente (N=190.690)	RR (IC del 95%)
Mujeres + hombres	129 (0.7%)	366 (0.2%)	3.6 (2.9-4.4)
Mujeres	118 (1.1%)	352 (0.3%)	3.4 (2.7-4.2)
Hombres	11 (0.1%)	94 (0.02%)	7.9 (3.6-17.3)

OCD, trastorno obsesivo-compulsivo; RR, riesgo relativo; IC, intervalo de confianza

^aPacientes con OCD y un diagnóstico previo de anorexia nerviosa fueron excluidos de los análisis

Tabla 3. Riesgo longitudinal de recibir un diagnóstico subsiguiente de OCD durante el periodo de seguimiento en probandos con un diagnóstico inicial de anorexia nerviosa, en comparación con individuos sin anorexia nerviosa

	Diagnóstico inicial de anorexia nerviosa		
	Presente (N=8.192) ^a	Ausente (N=81.920)	RR (IC del 95%)
Mujeres + hombres	369 (4.5%)	403 (0.5%)	9.6 (8.3-11.1)
Mujeres	339 (4.4%)	386 (0.5%)	9.2 (7.9-10.7)
Hombres	30 (6.0%)	17 (0.3%)	19.4 (10.4-36.1)

OCD, trastorno obsesivo-compulsivo; RR, cociente de riesgos; IC, intervalo de confianza

^aPacientes con anorexia nerviosa y un diagnóstico previo de OCD fueron excluidos de los análisis

AN (0,6%) en comparación con las mujeres con OCD (4,8%), el riesgo relativo fue significativamente más alto para los probandos con OCD masculinos que femeninos (Tabla 1).

Análisis longitudinales

Los individuos con un diagnóstico inicial de OCD tuvieron un incremento de cuatro tantos en el riesgo de recibir un diagnóstico subsiguiente de AN durante el periodo de seguimiento, en comparación con los individuos sin OCD (Figura 1). La mediana de tiempo entre el primer diagnóstico de OCD y el primer diagnóstico subsiguiente de AN fue 2,2 años (rango intercuartílico; IR=2,8). Estos riesgos fueron aproximadamente el doble para los pacientes masculinos que para los femeninos con OCD (Tabla 2).

Tabla 4. Riesgo de anorexia nerviosa en parientes no afectados de individuos con OCD (expuestos), en comparación con parientes de individuos sin OCD (no expuestos)

	Riesgo de anorexia nerviosa		RR (IC del 95%)
	Expuestos	No expuestos	
Parientes en primer grado			
Mujeres + hombres	108 (0.2%)	548 (0.1%)	1.9 (1.6-2.4)
Mujeres	102 (0.3%)	526 (0.2%)	1.9 (1.6-2.4)
Hombres	6 (0.02%)	22 (0.01%)	2.6 (1.1-6.2)
Parientes en segundo grado			
Mujeres + hombres	68 (0.1%)	536 (0.1%)	1.3 (1.0-1.6)
Mujeres	65 (0.2%)	503 (0.1%)	1.3 (1.1-1.6)
Hombres	3 (0.01%)	33 (0.01%)	0.9 (0.3-2.8)
Parientes en tercer grado			
Mujeres + hombres	151 (0.2%)	1,381 (0.2%)	1.1 (0.9-1.3)
Mujeres	142 (0.4%)	1,311 (0.3%)	1.1 (0.9-1.3)
Hombres	60 (0.2%)	492 (0.1%)	1.3 (0.7-2.5)

OCD, trastorno obsesivo-compulsivo; RR, cociente de riesgos; IC, intervalo de confianza.

Los RR significativos se resaltan en negrita

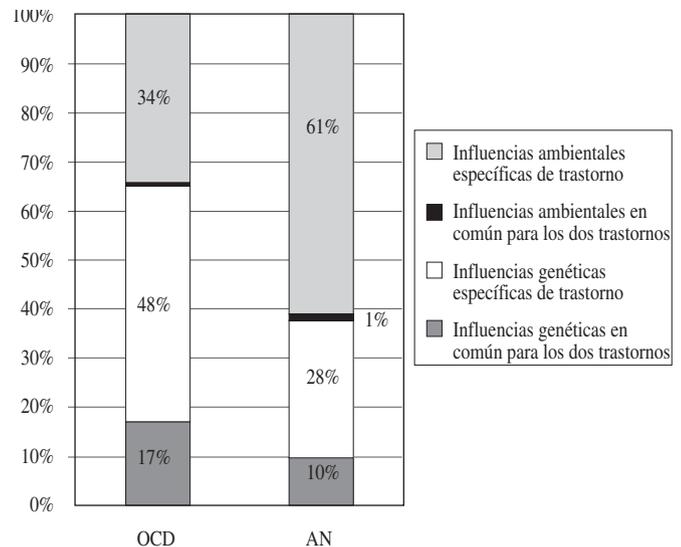


Figura 2. Proporción de la varianza explicada por factores genéticos y ambientales comunes por contraposición a específicos de trastorno en el trastorno obsesivo-compulsivo (OCD) y la anorexia nerviosa (AN).

Por el contrario, los individuos con un diagnóstico inicial de AN tuvieron un incremento de 10 tantos en el riesgo de recibir un diagnóstico subsiguiente de OCD durante el periodo de seguimiento, en comparación con los individuos sin AN (Figura 1). La mediana del tiempo entre los diagnósticos fue de 2,4 años (IR=3,0). Estos riesgos fueron significativos tanto para pacientes con AN femeninos como masculinos, aunque la magnitud del riesgo se incrementó a más del doble en los varones (Tabla 3).

Análisis de la familia

Cuando el probando tenía OCD (pero no AN), sus familiares en primero, segundo y tercer grados no afectados por OCD tuvieron un mayor riesgo de AN. Esto fue estadísticamente significativo para los familiares en primer grado (tanto mujeres como hombres) y los familiares en segundo grado (sólo mujeres) y a un nivel de tendencia para los familiares en tercer grado (Tabla 4). La magnitud de este riesgo por lo general se incrementó a medida que aumentó la proximidad genética, aunque se imbricaron los intervalos de confianza.

Análisis de gemelos

La muestra final para la modelación en gemelos comprendió 8.550 gemelos femeninos: 1.724 pares monocigóticos con datos completos, 177 pares monocigóticos con datos incompletos, 1.170 pares dicigóticos con datos completos y 117 pares dicigóticos con datos incompletos. Además, hubo 1.035 individuos monocigóticos y 1.139 dicigóticos sin información de ambos gemelos. La media de edad de estos participantes fue 33,1 años (DE=7,6).

Los resultados de la modelación para el análisis de gemelos fueron: $a^2=66%$ (IC del 95%: 54%-76%) y $e^2=34%$ (IC del 95%: 24%-46%) para OCD; y $a^2=38%$ (IC del 95%: 20%-54%) y $e^2=62%$ (IC del 95%: 46%-80%) para la AN. La correlación

entre los factores genéticos aditivos para OCD y AN fue $r=0,52$ (IC del 95%: 0,26 a 0,81), en tanto que para los factores ambientales únicos fue $r=0,11$ (IC del 95%: -0,18 a 0,39). La Figura 2 muestra el porcentaje de varianza atribuido a influencias ambientales genéticas y singulares que son específicas para cada trastorno y que son compartidas por los trastornos.

DISCUSIÓN

Nuestros resultados amplían los de estudios previos al documentar que la AN es mucho más frecuente (17 tantos) en individuos con OCD de lo que se esperaría al azar. Esto ocurrió sobre todo para pacientes con OCD del género masculino, en quienes el riesgo se incrementó 37 tantos. En los análisis longitudinales, determinamos que un diagnóstico inicial de OCD aumentaba el riesgo de un diagnóstico subsiguiente de AN y viceversa. De nuevo, estos riesgos longitudinales fueron sustancialmente mayores en los varones. Los análisis de la familia demostraron vínculos familiares entre el OCD y la AN, y los análisis bifactoriales de gemelos confirmaron también un grado moderado de imbricación genética entre estos trastornos. Sin embargo, la mayor parte de la varianza genética fue específica del trastorno.

En comparación con individuos no afectados, los pacientes con diagnóstico inicial de OCD tuvieron aproximadamente cuatro veces más probabilidades de presentar después AN, lo que confirma estudios de muestras clínicas en gran parte retrospectivos (1,2,5-7) y señala que el OCD es un factor de riesgo para la presentación de AN. Sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de que se pasaran por alto síntomas sutiles del trastorno de la conducta alimentaria en la evaluación inicial. Un estudio longitudinal previo de pacientes pediátricos con OCD demostró que los que presentaban un trastorno de la conducta alimentaria tenían más probabilidades de ser mujeres y de tener un antecedente familiar de un trastorno de la conducta alimentaria (5). En este estudio, un total de un 30% de los que presentaron un trastorno de la conducta alimentaria en el seguimiento presentaban al inicio síntomas de éste u obsesiones/compulsiones relacionadas con el alimento. Esto parece indicar que las características de los síntomas de OCD al inicio pueden ayudar a identificar a los individuos con máximo riesgo de presentar un trastorno de la conducta alimentaria y motiva para la detección de síntomas de trastornos de la conducta alimentaria en individuos que buscan ayuda por OCD.

Resulta interesante que el riesgo de establecer un diagnóstico de OCD después de un diagnóstico inicial de AN fuese mucho mayor (aproximadamente 10 tantos) que el riesgo de establecer un diagnóstico de AN, después de un diagnóstico inicial de OCD (aproximadamente cuatro tantos). Es posible que el diagnóstico de AN, que a menudo precisa hospitalización, aumente la vigilancia y por consiguiente, la detección de OCD. También es factible que los cambios progresivos en la función cognitiva y la neurobiología, desencadenados por los periodos prolongados de ayuno y pérdida de peso (21), puedan incrementar el riesgo de presentación de OCD. La brecha relativamente larga entre los dos diagnósticos (una mediana de más de dos años) es compatible con esta interpretación. Aunque no se puede descartar del todo la posibilidad de un diagnóstico incorrecto, nuestros hallazgos indican que la AN puede ser un

factor de riesgo más importante para la presentación de OCD de lo que previamente se reconocía. Dados los retos sustanciales que afrontan los profesionales clínicos que tratan a los pacientes con OCD que tienen gran peso subnormal, son necesarias la detección temprana y el tratamiento de los síntomas incipientes de OCD en esta población.

Nuestros análisis de la familia proporcionaron una prueba rigurosa, aunque no demostrativa, del posible vínculo etiológico entre el OCD y la AN. De hecho, la AN fue significativamente más frecuente en familiares no afectados de probandos con OCD, en comparación con familiares de testigos equiparados. Por otra parte, los riesgos generalmente fueron más altos para los familiares en primer grado, en comparación con los familiares en segundo y tercer grado. Considerados en conjunto, estos hallazgos indican que factores de riesgo genéticos compartidos subyacen a la imbricación entre el OCD y la AN. Esta interpretación fue respaldada además en diferentes análisis bifactoriales de gemelos, lo que revela una correlación genética moderada entre el OCD y la AN autonotificados ($r=0,52$) y una imbricación mínima en las influencias ambientales singulares ($r=0,11$). Los futuros análisis de trastornos cruzados de datos de asociación de todo el genoma, proporcionarán la confirmación de estos resultados analíticos (22).

Aunque nuestros resultados son congruentes con una imbricación genética entre el OCD y la AN, los factores de riesgo genéticos y ambientales específicos del trastorno también parecen contribuir a la etiología de cada trastorno. Nuestros resultados en gemelos parecen indicar que la mayor parte de la varianza genética es específica del trastorno y que las influencias ambientales no compartidas en gran parte son singulares de cada trastorno. Estos hallazgos explican las diferencias clínicas evidentes entre los dos trastornos (12). La identificación de factores de riesgo ambientales específicos del trastorno y los estudios de asociación de todo el genoma a niveles de dimensión transversal serán los siguientes pasos importantes.

El incremento de la comorbilidad y el riesgo longitudinal en los varones es muy interesante y, a nuestro entender, previamente no se había comunicado. Son factibles varias interpretaciones. En primer lugar, los varones con AN en general pueden tener menos probabilidades de buscar tratamiento (23,24); Sin embargo, los que presentan trastornos concomitantes complejos, como OCD, tienen más probabilidades de hacerlo. Esto daría lugar a una sobrerrepresentación de hombres con AN y OCD en el registro de pacientes. Otra explicación, no incompatible, es que los varones necesitarían una mayor carga etiológica familiar para manifestar el genotipo de AN. Puesto que, como demostramos en este estudio, la AN y el OCD comparten factores genéticos, esto originaría una mayor comorbilidad y riesgo subsiguiente en varones. Se han utilizado argumentos similares para explicar la notable preponderancia masculina en el trastorno de la gama del autismo (25). Lamentablemente, nuestro estudio no tuvo la suficiente potencia para llevar a cabo análisis en gemelos varones y esclarecer más las posibles diferencias en la AN heredable entre los géneros.

Deben tomarse en cuenta algunas limitaciones de nuestro estudio al evaluar los resultados. En primer lugar, tanto el OCD como la AN no están bien representados en el Registro Nacional Sueco de Pacientes, sobre todo el OCD. Esto se debe en gran parte al hecho de que el OCD raras veces precisa hospitalización (no se incluyeron pacientes ambulatorios en el registro des-

de 2001) y que muchos pacientes no buscan tratamiento. Por consiguiente, los pacientes con OCD con trastornos concomitantes graves (por ejemplo, AN), pueden tener más probabilidades de estar representados en el registro y, por tanto, inflan las verdaderas tasas de comorbilidad y las relaciones longitudinales. Nuestro análisis basado en la familia tiene menos probabilidades de ser afectado por esta limitación, ya que los parientes de pacientes con OCD no tuvieron un antecedente de diagnóstico de ese trastorno. Sin embargo, todavía es posible que algunos parientes puedan haber tenido OCD pero que no hayan buscado tratamiento, o que tuvieron síntomas subumbral. Los análisis en gemelos, llevados a cabo en una población general de gemelos, en gran parte no fueron afectados por esta limitación. En segundo lugar, los diagnósticos en el estudio STAGE se basaron en la autonotificación y el diagnóstico de OCD se basó en un solo apartado. Por último, dada la baja prevalencia de AN en los hombres, no pudimos analizar las posibles diferencias de género en nuestros modelos bifactoriales de gemelos.

Para concluir, la alta comorbilidad, el riesgo secuencial y los riesgos familiares compartidos entre el OCD y la AN parecen indicar mecanismos etiológicos genéticos parcialmente compartidos entre estos trastornos mentales discapacitantes, aunque la mayoría de la varianza genética fue única para cada trastorno. Los profesionales clínicos debieran tener presente que un trastorno podría incrementar el riesgo de que se presente el otro, aun varios años después del diagnóstico inicial. Nuestros resultados subrayan la importancia de la detección del otro trastorno o de síntomas iniciales en la presentación clínica y durante todo el tratamiento. Está justificada la investigación sobre el tratamiento óptimo de estos trastornos concomitantes complejos.

Agradecimientos

Este estudio fue respaldado por el Consejo Sueco para la Investigación de la Vida Laboral y Social, el Consejo Sueco de Investigación y la Iniciativa para la Genética de la Anorexia Nerviosa de la Fundación de la Familia Klarman.

Bibliografía

1. Godart NT, Flament MF, Perdereau F et al. Comorbidity between eating disorders and anxiety disorders: a review. *Int J Eat Disord* 2002;32:253-70.
2. Kaye WH, Bulik CM, Thornton L et al. Comorbidity of anxiety disorders with anorexia and bulimia nervosa. *Am J Psychiatry* 2004;161:2215-21.
3. Rubenstein CS, Pigott TA, L'Heureux F et al. A preliminary investigation of the lifetime prevalence of anorexia and bulimia nervosa in patients with obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1992;53:309-14.
4. Rasmussen SA, Eisen JL. The epidemiology and differential diagnosis of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1994;55(Suppl. 10):5-10.
5. Micali N, Hilton K, Natatani E et al. Is childhood OCD a risk factor for eating disorders later in life? A longitudinal study. *Psychol Med* 2011;41:2507-13.
6. Bulik CM, Sullivan PF, Fear JL et al. Eating disorders and antecedent anxiety disorders: a controlled study. *Acta Psychiatr Scand* 1997;96:101-7.

7. Deep AL, Nagy LM, Weltzin TE et al. Premorbid onset of psychopathology in long-term recovered anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 1995;17:291-7.
8. Lilenfeld LR, Kaye WH, Greeno CG et al. A controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa: psychiatric disorders in first-degree relatives and effects of proband comorbidity. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:603-10.
9. Bellodi L, Cavallini MC, Bertelli S et al. Morbidity risk for obsessive-compulsive spectrum disorders in first-degree relatives of patients with eating disorders. *Am J Psychiatry* 2001;158:563-9.
10. Bienvenu OJ, Samuels JF, Riddle MA et al. The relationship of obsessive-compulsive disorder to possible spectrum disorders: results from a family study. *Biol Psychiatry* 2000;48:287-93.
11. Bienvenu OJ, Samuels JF, Wuyek LA et al. Is obsessive-compulsive disorder an anxiety disorder, and what, if any, are spectrum conditions? A family study perspective. *Psychol Med* 2012;42:1-13.
12. Phillips KA, Kaye WH. Relationship of body dysmorphic disorder and eating disorders to obsessive-compulsive disorder. In: Hollander E, Zohar J, Sirovatka PJ et al (eds). *Obsessive-compulsive spectrum disorders. Refining the research agenda for DSMV*. Arlington: American Psychiatric Association, 2011:33-56.
13. Ludvigsson JF, Andersson E, Ekblom A et al. External review and validation of the Swedish national inpatient register. *BMC Public Health* 2011;11:1-16.
14. Rück C, Larsson KJ, Lind K et al. Validity and reliability of chronic tic disorder and obsessive-compulsive disorder diagnoses in the Swedish National Patients Register. *BMJ Open* 2015;5:e007520.
15. Birgegard A, Bjorck C, Clinton D. Quality assurance of specialised treatment of eating disorders using large-scale Internet-based collection systems: methods, results and lessons learned from designing the Stepwise database. *Eur Eat Disord Rev* 2010;18:251-9.
16. Lichtenstein P, Sullivan PF, Cnattingius S et al. The Swedish Twin Registry in the third millennium: an update. *Twin Res Hum Genet* 2006;9:875-82.
17. Pisetsky EM, Thornton LM, Lichtenstein P et al. Suicide attempts in women with eating disorders. *J Abnorm Psychol* 2013;122:1042-56.
18. Szatmari P, White J, Merikangas KR. The use of genetic epidemiology to guide classification in child and adult psychopathology. *Int Rev Psychiatry* 2007;19:483-96.
19. Bulik CM, Thornton LM, Root TL et al. Understanding the relation between anorexia nervosa and bulimia nervosa in a Swedish national twin sample. *Biol Psychiatry* 2010;67:71-7.
20. Mataix-Cols D, Boman M, Monzani B et al. Population-based, multigenerational family clustering study of obsessive-compulsive disorder. *JAMA Psychiatry* 2013;70:709-17.
21. Katzman DK, Christensen B, Young AR et al. Starving the brain: structural abnormalities and cognitive impairment in adolescents with anorexia nervosa. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2001;6:146-52.
22. Bulik-Sullivan BK, Loh PR, Finucane HK et al. LD Score regression distinguishes confounding from polygenicity in genome-wide association studies. *Nat Genet* 2015;47:291-5.
23. O'Dea JA, Abraham S. Eating and exercise disorders in young college men. *J Am Coll Health* 2002;50:273-8.
24. Olivardia R, Pope HG Jr., Mangweth B et al. Eating disorders in college men. *Am J Psychiatry* 1995;152:1279-85.
25. Robinson EB, Lichtenstein P, Anckarsater H et al. Examining and interpreting the female protective effect against autistic behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110:5258-62.

DOI 10.1002/wps.20251

Riesgo de síndrome metabólico y sus componentes en personas con esquizofrenia y trastornos psicóticos afines, trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor: un análisis sistemático y metanálisis

DAVY VANCAMPFORT^{1,2}, BRENDON STUBBS³, ALEX J. MITCHELL^{4,5}, MARC DE HERT¹, MARTIEN WAMPERS¹, PHILIP B. WARD⁶, SIMON ROSENBAUM⁶, CHRISTOPH U. CORRELL^{7,8}

¹UPC KU Leuven, Campus Kortenberg, Department of Neurosciences, KU Leuven - University of Leuven, Kortenberg, Belgium; ²Department of Rehabilitation Sciences, KU Leuven - University of Leuven, Leuven, Belgium; ³School of Health and Social Care, University of Greenwich, Eltham, London, UK; ⁴Department of Psycho-oncology, Leicestershire Partnership NHS Trust, Leicester, UK; ⁵Department of Cancer and Molecular Medicine, University of Leicester, Leicester, UK; ⁶School of Psychiatry, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia; ⁷Zucker Hillside Hospital, Glen Oaks, NY, USA; ⁸Hofstra North Shore LIJ School of Medicine, Hempstead, NY, USA

El síndrome metabólico (MetS) y sus componentes son precursores frecuentes de enfermedades cardiovasculares. El objetivo principal de este análisis y metanálisis fue evaluar la prevalencia del síndrome metabólico y sus componentes en personas con esquizofrenia y trastornos psicóticos relacionados, trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor, comparando sujetos con diferentes trastornos y tomando en cuenta variables demográficas y utilización de medicación psicoactiva. El objetivo secundario fue comparar la prevalencia de MetS en personas con alguno de los trastornos seleccionados por contraposición a testigos de la población general equiparados. La prevalencia de MetS combinada en personas con enfermedades mentales graves fue 32,6% (IC del 95%: 30,8% - 34,4%; N = 198; n = 52.678). Los metanálisis de riesgo relativo establecieron que no hubo ninguna diferencia significativa en la prevalencia de MetS en estudios en los que se comparó directamente la esquizofrenia con el trastorno bipolar y en los que se comparó directamente el trastorno bipolar con el trastorno depresivo mayor. Solo en dos estudios se comparó directamente a las personas con esquizofrenia y trastorno depresivo mayor, lo que impidió los cálculos metanalíticos. La edad mayor y un índice de masa corporal más alto fueron factores moderadores importantes en el modelo de regresión demográfica final ($z = -3,6$; $p = 0,0003$; $r^2 = 0,19$). Las personas tratadas con todos los antipsicóticos individuales tuvieron un riesgo de MetS significativamente más alto ($p < 0,001$) que los participantes que nunca habían recibido tratamiento con antipsicóticos. El riesgo de MetS fue significativamente más alto con clozapina y olanzapina (excepto frente a clozapina) que con otros antipsicóticos, y significativamente más bajo con aripiprazol que con otros antipsicóticos (excepto frente a amisulprida). En comparación con testigos de la población general equiparados, las personas con enfermedades mentales graves tuvieron un incremento significativo en el riesgo de MetS (RR = 1,58; IC del 95%: 1,35 a 1,86; $p < 0,001$) y todos sus componentes, con excepción de la hipertensión ($p = 0,07$). Estos datos señalan que el riesgo de MetS aumenta similarmente en los subgrupos diagnósticos de enfermedades mentales graves. En estos pacientes se necesitan la detección sistemática y el tratamiento interdisciplinario de trastornos médicos y conductuales. Se deben tomar en cuenta los riesgos de antipsicóticos individuales al seleccionar los tratamientos.

Palabras clave: Síndrome metabólico, enfermedades mentales graves, esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno depresivo mayor, antipsicóticos

(World Psychiatry 2015;14:339-347)

Las personas con enfermedades mentales graves (EMG), entre ellas esquizofrenia y trastornos psicóticos relacionados, trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor (MDD), experimentan una tasa de mortalidad dos a tres veces mayor que la población general (1,2). Esta brecha en la mortalidad se traduce en un acortamiento de la esperanza de vida de 10 a 20 años (3,4) la cual al parecer sigue disminuyendo (5). Alrededor del 60% de la mortalidad excesiva observada en las EMG se debe a comorbilidad física, predominantemente enfermedades cardiovasculares (CVD) (6). Los factores que predisponen a las personas con EMG a los trastornos cardiovasculares son la medicación antipsicótica y los estilos de vida no saludables (7) así como una reducción de su probabilidad de recibir los niveles de atención médica normales (8-12).

Se ha introducido el concepto de síndrome metabólico (MetS) para ayudar a los profesionales clínicos a identificar y a tratar a los pacientes con un mayor riesgo de CVD. Se define el MetS por una combinación de obesidad central, hipertensión arterial, bajas concentraciones de colesterol de las lipoproteínas de gran densidad (HDL), incremento de los triglicéridos e hiperglucemia. En la población general, estos factores de riesgo com-

binados se han relacionado con la aparición de trastornos cardiovasculares y una mortalidad excesiva (13-15). Las definiciones actuales (16-19) para el síndrome metabólico tienen como propósito ser fáciles de utilizar en el contexto clínico y transmitir umbrales diagnóstico similares (20). Sin embargo, el papel que desempeña la obesidad abdominal es central para la definición de MetS por la Federación Internacional de Diabetes (IDF) (18), con la provisión de umbrales específicos étnicos para el perímetro de la cintura, en tanto que la obesidad central no es un criterio obligatorio en la definición del síndrome metabólico del Panel del Tratamiento del Adulto III (ATP III) del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (NCEP) (16,17). Como un trastorno prevalente y un indicador de trastornos cardiovasculares en diferentes grupos raciales, de género y de edad, el síndrome metabólico brinda la oportunidad de identificar a poblaciones con alto riesgo y evitar el avance de algunas causas principales de morbilidad y mortalidad (20).

Metanálisis previos (21-24) documentaron que las personas con EMG tienen más riesgo de presentar MetS que la población general. Un estudio metanalítico breve en que se compararon las frecuencias de MetS en pacientes con esquizofrenia y

trastorno bipolar reveló que estas poblaciones tienen un riesgo similar (25). Sin embargo, estos hallazgos debieran interpretarse con cautela, ya que se efectuaron comparaciones a nivel de estudio y no se limitaron a estudios de comparación directa de las dos poblaciones, y las muestras de pacientes no fueron equiparadas en cuanto a edad y duración de la enfermedad (26). En la actualidad no se dispone de comparaciones metanalíticas de la esquizofrenia y los trastornos psicóticos relacionados o el trastorno bipolar con el trastorno depresivo mayor. Así mismo no existe en la bibliografía datos metanalíticos que incluyan todos los subgrupos diagnósticos importantes de EMG (es decir, esquizofrenia y trastornos psicóticos relacionados por contraposición a trastorno bipolar por contraposición a trastorno depresivo mayor).

Los análisis combinados a gran escala en la población con enfermedades mentales graves son muy relevantes, ya que posibilitan la investigación de factores de riesgo a través de un gran número de estudios y participantes, explorando factores de riesgo para MetS relacionados con las EMG y separándolos de los que son independientes de los mismos. Los datos combinados de categorías diagnósticas importantes permiten la investigación del efecto de las variables demográficas (edad, duración de la enfermedad, género sexual, contexto, región geográfica) y tratamientos (sobre todo estabilizadores afectivos y antipsicóticos, así como polifarmacoterapia frente a monoterapia). Si se observa la estratificación del riesgo, esto podría servir de guía para los profesionales clínicos en la vigilancia y el tratamiento.

Llevamos a cabo un análisis sistemático y metanálisis para evaluar la prevalencia combinada de MetS y sus componentes en personas con esquizofrenia y trastornos psicóticos relacionados, trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor, seleccionando estudios en los que se compara directamente a sujetos con diferentes trastornos y tomando en cuenta variables demográficas y utilización de medicación. Nuestro objetivo secundario fue comparar la prevalencia de MetS en personas con alguno de los trastornos seleccionados en comparación con los testigos de la población general equiparados.

MÉTODOS

Criterios de inclusión y exclusión

El análisis sistemático fue realizado de acuerdo con las directrices de metanálisis de estudios de observación en epidemiología (MOOSE) (27) y en congruencia con los apartados de notificación preferidos para la norma de análisis sistemáticos y metanálisis (PRISMA) (28). Incluimos estudios de observación (transversales, retrospectivos y prospectivos) en adultos que cumplieran los siguientes criterios: a) un diagnóstico de esquizofrenia o de un trastorno psicótico relacionado, trastorno bipolar o trastorno depresivo mayor de acuerdo con el DSM-IV o la ICD-10, independientemente del contexto clínico (pacientes hospitalizados, ambulatorios o mixtos), y b) un diagnóstico de MetS de acuerdo con ATP-III no modificada (16), ATP-III-A (17), IDF (18) y normas de la Organización Mundial de la Salud (19). Para un estudio aleatorizado controlado, extrajimos las variables de interés al inicio. No hubo restricciones de idioma o de tiempo.

Para estimar la prevalencia de síndrome metabólico, excluimos estudios con: a) diagnósticos no normalizados, b) definiciones no

normalizadas de MetS, c) datos insuficientes para la extracción de las frecuencias de MetS, d) restricción a los pacientes con o sin riesgo de enfermedades cardiovasculares y e) restricción a niños o adolescentes. En el caso de múltiples publicaciones en el mismo estudio, solo se incluyó el artículo más reciente o el que tenía la muestra más extensa. Cuando fue necesario, establecimos contacto con los autores principales o para correspondencia de los estudios potenciales a fin de confirmar su elegibilidad, o indagar las variables de interés si no estaban disponibles en la publicación.

Criterios de búsqueda, selección de estudio y evaluación crítica

Dos autores independientes (DV, BS) realizaron una búsqueda en las bases de datos de MEDLINE, PsycARTICLES, EMBASE y CINAHL desde el inicio de las bases de datos hasta el 1 de enero del 2015. Las palabras clave que se utilizaron fueron “síndrome metabólico” Y “enfermedades mentales graves” O “esquizofrenia” O “trastornos bipolar” O “depresión” O “trastorno depresivo” en el título, el resumen o en los campos de términos del índice. Así mismo, se llevaron a cabo búsquedas manuales utilizando las listas bibliográficas de los artículos obtenidos y de metanálisis recientes (21-24).

Después de la extracción de los duplicados, los revisores seleccionaron los títulos y los resúmenes de todos los artículos potencialmente elegibles. Los dos autores aplicaron los criterios de elegibilidad y se ideó una lista de artículos de texto completo a través de un consenso. Los revisores luego consideraron todos los textos de estos artículos y se estableció la lista final de los artículos incluidos a través de un consenso. Un tercer revisor (AJM) intervino como mediador durante todo este proceso.

Se llevó a cabo la evaluación metodológica según las normas de PRISMA (28), lo que comprendió evaluación del sesgo (factores de confusión, datos imbricados, sesgo de publicación). Se evaluó el sesgo de publicación utilizando el método de regresión de Egger (29) y la prueba de Begg-Mazumbar (30), con un valor de la $p < 0,05$ lo que señaló la existencia de sesgo.

Análisis estadísticos

Combinamos los datos de estudios individuales utilizando el método de proporción de DerSimonian-Lair con StatsDirect (31). Se utilizó el método de podar y completar (32) para efectuar el ajuste de la estimación global con respecto a la asimetría del gráfico de embudo. Dada la heterogeneidad prevista, se utilizó un metanálisis de efectos aleatorios. Se midió la heterogeneidad con la estadística de la Q, generando un valor de la p para la X² en la que una $p < 0,05$ indica heterogeneidad significativa de los resultados combinados. Calculamos el riesgo relativo (RR) para investigar la prevalencia del síndrome metabólico y sus componentes dentro de los subgrupos de enfermedades mentales graves y entre ellos; lo último solo en los estudios en que se compararon directamente subgrupos diagnósticos. Así mismo, comparamos la prevalencia de MetS entre las personas con esquizofrenia, trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor por contraposición a los grupos de control de la población general que fueron equiparados en cuanto a edad y género sexual, utilizando también solo datos de estudios en los cuales

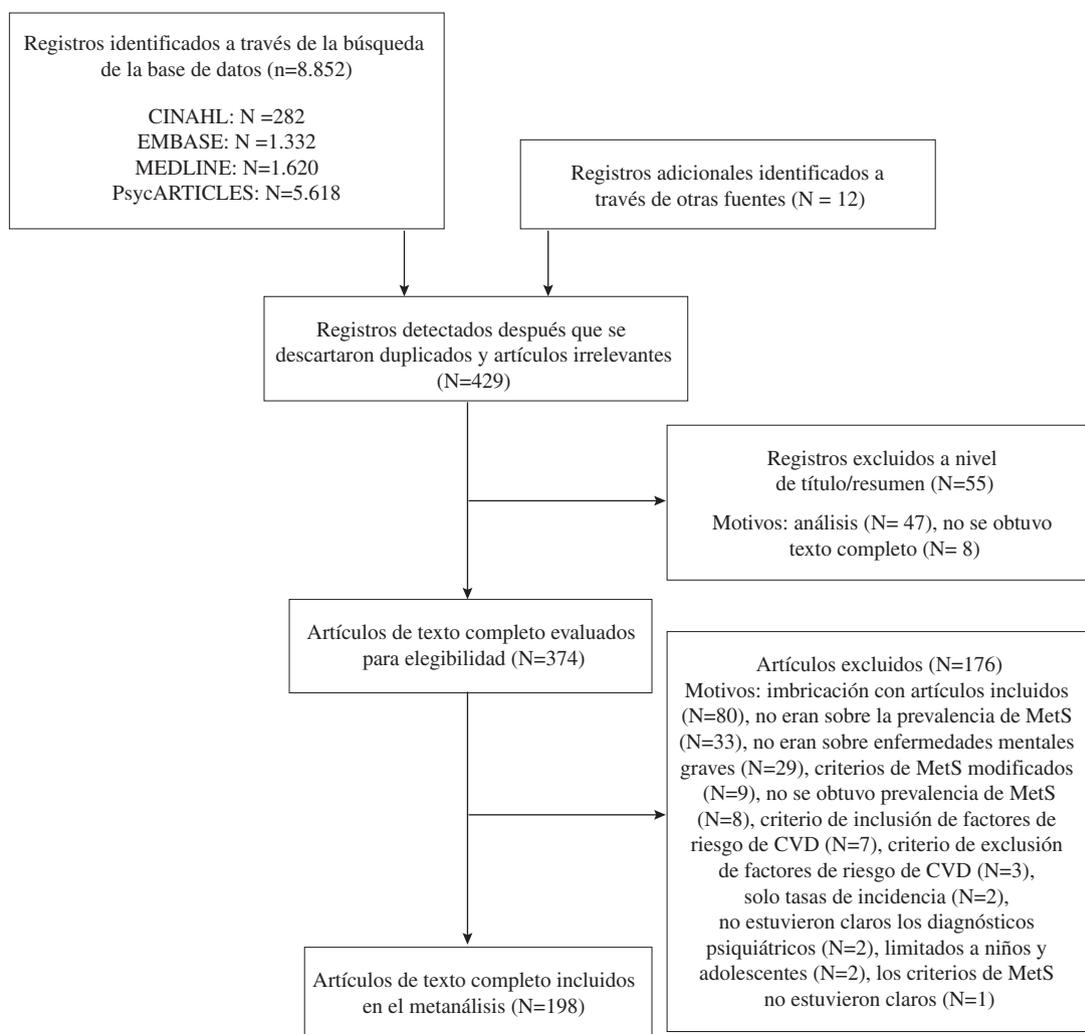


Figura 1. Organigrama para la estrategia de búsqueda. MetS, síndrome metabólico; CVD, enfermedades cardiovasculares

se compararon directamente. En los dos análisis solo se incluyeron las comparaciones de grupos de EMG específicos o un grupo de EMG con un grupo de la población general equiparada que se habían realizado dentro de un mismo estudio, a fin de minimizar la variabilidad de las frecuencias de MetS debido al muestreo diferente y a los procedimientos de evaluación.

A fin de incrementar la homogeneidad de muestras comparadas y eliminar estudios más pequeños con estimaciones puntuales menos precisas, también llevamos a cabo análisis de sensibilidad restringiendo la muestra a estudios demográficos extensos. Así mismo, en toda la serie de datos, realizamos análisis de subgrupos (incluyendo pruebas de la X², pruebas de la t, oportunidades relativas) para investigar diferencias entre los tres principales subgrupos diagnósticos y entre el primer episodio y la enfermedad de múltiples episodios, diferencias de género sexual y diferencias en esquemas de medicación (antipsicóticos, antidepresivos, estabilizadores afectivos, monoterapia frente a polifarmacoterapia) y regiones geográficas. A fin de disminuir la heterogeneidad, no calculamos diferencias diagnósticas y de género entre los estudios, sino que combinamos solo datos de estudios en que se compararon estas diferencias a nivel del paciente.

Además, llevamos a cabo análisis de metarregresión para investigar posibles factores moderadores (edad, porcentaje de

hombres, duración de la enfermedad, índice de masa corporal, tasas de tabaquismo) con el programa Metanálisis Exhaustivo (versión 3). Por último, dado que los pacientes con un primer episodio de esquizofrenia y aquellos con esquizofrenia crónica tienen diferencias significativas en cuanto a edad, y puesto que la edad mayor es un factor moderador significativo de tasas de MetS más elevadas, también llevamos a cabo un análisis de metarregresión multifactorial, añadiendo en el análisis como variables tanto la esquizofrenia de primer episodio como la de múltiples episodios y la edad.

RESULTADOS

Resultados de la búsqueda y participantes incluidos

Nuestra búsqueda generó 429 publicaciones, de las cuales 198 cumplieron los criterios de inclusión (Figura 1). La lista de estudios incluidos y excluidos (con los motivos) está disponible para todo interesado. La muestra final comprendió 52.678 personas singulares con EMG. Los tamaños de las muestras fluctuaron de 14 a 3.568 participantes, con un tamaño medio de la muestra de 264. La media de edad fue 41,3 años (rango 22,2 a 73,2) y la

duración media de la enfermedad fue 12,4 años. Cincuenta y siete estudios (n = 12.560) informaron frecuencias de tabaquismo y la mitad de los participantes incluidos (50,4; IC del 95%: 46,7% - 54,0% - Q = 1192,0; p < 0,001) fumaban. La media del índice de masa corporal de la muestra fue 27,3 (DE = 2,7).

Prevalencia del síndrome metabólico y sus componentes

La prevalencia media ponderada estimada del síndrome metabólico fue de un 32,6 % (IC del 95%: 30,8% - 34,4%; Q = 3696; p < 0,001, n = 52.678). La prueba de Begg-Mazumdar (tau-b de Kendall = 0,15, p = 0,0015) y la prueba de Egger (sesgo = 1,46; IC del 95%: 0,15 - 2,77; p = 0,0292) indicó algún sesgo de publicación. El método de podar y completar demostró que el ajuste con respecto al sesgo de publicación tenía escaso efecto sobre la estimación combinada del síndrome metabólico, la cual fue prácticamente idéntica (32,5%; IC del 95%: 30,8% - 34,2%; Q = 2991, p < 0,01, n = 52.678). La restricción del análisis a los estudios basados en la población (n = 29, n = 18.594), la prevalencia media ponderada general de MetS fue 35,9% (IC del 95%; 31,8%-40,0%; Q= 934,8, p < 0,001).

En sesenta y cinco estudios se informó sobre la frecuencia de obesidad definida como perímetro de la cintura > 102 en varones y más que 88 cm en mujeres (ATP-III o ATP-III-A), en tanto que 14 estudios informaron la frecuencia de obesidad después de los criterios de IDF específicos de grupo étnico. En general, la proporción de pacientes con obesidad abdominal fue del 50,3% según las definiciones de la ATP (n = 20.210; IC del 95%: 46,9% - 53,7%; Q = 1,6, p < 0,001) y del 63,2% de acuerdo con la IDF (N = 3.789; IC del 95%: 53,6% - 72,3%; Q = 480,9, p < 0,001). En estudios en que se informó sobre la hiperglucemia, la frecuencia fue de un 18,8% (N = 56, n = 17.508; IC del 95%: 16,6% - 21,2%; Q = 906,9, p < 0,001) cuando el umbral fue \geq 110 mg/100 ml (ATP III), en tanto que fue del 23,0% (N = 28, n = 8.205; IC del 95%: 17,3 - 29,2%; Q = 1,1, p < 0,001) cuando el umbral fue \geq 100 mg/100 ml (ATP-III-A e IDF). La hipertrigliceridemia estuvo presente en un 36,2% (N = 87, n = 26.577; IC del 95%: 33,1% - 39,3%; Q = 2,7, p < 0,001). Las concentraciones bajas de colesterol de las HDL se presentaron en un 39,1% (N = 86, n = 26.193; IC del 95%: 36,4% - 41,9%; Q = 1,9, p < 0,001). La hipertensión (ATP-III, ATP-III-A e IDF) se presentó en un 39,3% (N = 88, n = 27.441; IC del 95%: 36,1% - 42,5%; Q = 2,7, p < 0,001).

Análisis de subgrupos y factores predictores de síndrome metabólico

Subgrupos diagnósticos

La prevalencia de MetS combinada fue 33,4% (IC del 95%: 30,8% - 36,0%; Q = 1955,0, p < 0,001) en personas con esquizofrenia (N= 93, n = 29.596) y 34,6% (IC del 95%: 29,3% - 40,0%; Q = 1110,2; p < 0,001) en aquellos con un trastorno psicótico relacionado (N = 13, n = 2.850). Se observaron prevalencias del síndrome metabólico combinadas similares en pacientes con trastorno bipolar (31,7%; IC del 95%: 27,3 - 36,3%; Q = 843,5, p < 0,001; N = 33, n = 5.827) y trastorno depresivo mayor (31,3%, IC del 95%: 27,3% - 35,5%; Q=142,7, p < 0,001; N=19, n = 5.415).

En estudios basados en la población, la prevalencia combinada de síndrome metabólico fue 38,9% (IC del 95%: 34,6% - 43,4%; Q = 458,1%, p < 0,001; N = 20, n = 12.770) para la esquizofrenia y 22,7% (IC del 95%: 20,4% - 25,1%; Q = 2,28, p = 0,31; N = 3, n = 1.503) para el trastorno depresivo mayor. Los datos para el trastorno bipolar fueron insuficientes.

El riesgo relativo de síndrome metabólico frente a testigos sanos equiparados con respecto a edad y género sexual fue 1,87 en la esquizofrenia y trastornos psicóticos relacionados (IC del 95%: 1,53 - 2,29; p < 0,001; Q = 18,3, p = 0,03; N = 11, n = 1.413), 1,58 en el trastorno bipolar (IC de 95%: 1,24 - 2,03; p < 0,001; Q = 6,6; p < 0,25; N = 6, n = 1.125) y 1,57 en el trastorno depresivo mayor (IC del 95%: 1,38 - 1,79; p < 0,001; Q = 19,0; p = 0,26; N = 17, n = 5.267).

Los metanálisis de riesgo relativo documentaron que no había diferencia significativa en el síndrome metabólico en estudios en los que se comparó directamente la esquizofrenia (39,2%; IC del 95%: 30,5% - 48,3%; n = 2.338) por contraposición al trastorno bipolar (35,5%; IC del 95%: 27,0 - 44,3%; n = 2.077) (N=10, RR= 0,92, IC del 95%: 0,79% - 1,06%; X² = 1,33, p = 0,24; Q = 21,3, p < 0,011). Así mismo, no hubo diferencias en el estudio en que se comparó directamente el trastorno bipolar (29,2%, IC del 95%: 14,5% - 46,2%; n=137) con el trastorno depresivo mayor (34,0%, IC del 95%: 19,4% - 50,3%; n= 176) (N= 4; RR 0,87, IC del 95%: 0,48 - 1,55; X² = 0,21, p = 0,64; Q = 7,73, p = 0,0518). Solo en dos estudios se comparó directamente el síndrome metabólico en personas con esquizofrenia y trastorno depresivo mayor, lo que impidió cálculos metanalíticos.

Al comparar el síndrome metabólico en pacientes con primer episodio por contraposición a múltiples episodios dentro de subgrupos de enfermedad, los pacientes con psicosis de primer episodio (13,7%, IC del 95%: 10,4% - 16,9%; Q = 8,659; p = 0,034; N = 4, n = 424) tuvieron un riesgo de síndrome metabólico significativamente más bajo que aquellos con esquizofrenia de múltiples episodios (34,2%; IC del 95%: 30,8% - 36,0%; Q = 1,955; p < 0,001; N = 105, n = 29.596) (z = -8,9, p < 0,001). A fin de evaluar si la diferencia en las tasas de síndrome metabólico permanecía significativa cuando se incluyó la edad en los análisis, llevamos a cabo un análisis de metarregresión multifactorial. Dentro de este combinamos la prevalencia de síndrome metabólico en la esquizofrenia de primer episodio y de múltiples episodios y hallamos que, aunque la media de edad pronosticaba la prevalencia del síndrome metabólico (coeficiente = 0,0296; IC del 95%: 0,013 a 0,0463, z = 3,49, p = 0,005), el primer episodio también fue un predictor singular de MetS más bajo (coeficiente = - 0,7517; IC del 95%: - 1,4877 a - 0,0157; z = -2; p = 0,04; r² = 0,24). No hubo datos en el trastorno bipolar de primer episodio o en los pacientes con trastorno depresivo mayor, lo que impidió una comparación con los pacientes con múltiples episodios.

Variables demográficas

Un metanálisis de riesgo relativo de 64 estudios en que se comparó directamente las frecuencias de síndrome metabólico en varones (33,5%, IC del 95%: 30,0% - 36,7%; Q = 814, p < 0,001; n = 10.798) frente a mujeres (33,4%, IC del 95%: 31,5% - 38,4%; Q = 615, p < 0,001); n = 8.027) participantes con EMG no reveló diferencias de género (RR = 0,94; IC del 95%: 0,85 - 1,02; X² = 2,06, p = 0,15; Q = 232,9; p < 0,011).

Tabla 1. Diferencias geográficas en la prevalencia del síndrome metabólico combinada (MetS)

Región	Número de estudios	Prevalencia de MetS combinada	Q de Cochran
Australia y Nueva Zelanda*	6	50.2% (95% CI: 35.3%-65.0%)	73.8, p<0.001
Medio Oriente	6	35.3% (95% CI: 31.3%-39.5%)	1287.6, p<0.001
Norte América	46	32.4% (95% CI: 24.7%-40.8%)	38.0, p<0.001
Europa	81	32.0% (95% CI: 29.4%-34.7%)	1226.4, p<0.001
Asia	50	31.0% (95% CI: 27.7%-34.4%)	691.3, p<0.001
Sudamérica	10	25.8% (95% CI: 20.7%-31.3%)	2.3, p<0.001

País	Número de estudios	Prevalencia combinada de MetS	Q de Cochran
Australia	5	50.2% (95% CI: 32.9%-67.4%)	72.7, p<0.001
Corea del Sur	7	38.9% (95% CI: 30.8%-47.3%)	103.3, p<0.001
Países Bajos	11	36.5% (95% CI: 29.0%-44.4%)	167.3, p<0.001
Estados Unidos	38	36.4% (95% CI: 32.0%-40.9%)	1217.8, p<0.001
Croacia	7	33.1% (95% CI: 24.6%-42.3%)	39.1, p<0.001
España	12	31.0% (95% CI: 24.5%-37.9%)	210.3, p<0.001
Finlandia	5	30.4% (95% CI: 21.8%-39.8%)	17.9, p<0.001
Taiwán	13	29.8% (95% CI: 24.7%-35.1%)	124.1, p<0.001
Alemania	6	28.7% (95% CI: 19.2%-39.2%)	62.8, p<0.001
Canadá	5	27.4% (95% CI: 17.3%-38.7%)	44.2, p<0.001
India	16	26.3% (95% CI: 19.0%-34.3%)	193.0, p<0.001
Brasil	8	25.4% (95% CI: 18.5%-32.9%)	39.4, p<0.001

*Significativamente más alta que en otras regiones $p < 0,01$

Los análisis de metarregresión señalaron que las frecuencias de síndrome metabólico más altas fueron moderadas por la edad mayor (coeficiente = 0,0278; IC del 95%: 0,0178 – 0,0379, $z = 5,5$; $p < 0,0001$), duración más prolongada de la enfermedad = 0,0339; IC del 95%: 0,0115 – 0,0564, $z = 2,96$, $p = 0,003$) y mayor índice de masa corporal (coeficiente = 0,1537; IC del 95%: 0,095 – 0,2123, $z = 5,14$, $p < 0,0001$), pero no por el antecedente de tabaquismo ($p = 0,49$). Cuando se ingresaron todos los factores predictores significativos en un modelo de metarregresión, el índice de masa corporal (coeficiente = 0,142; IC del 95%: 0,0438 – 0,2405, $z = 2,83$, $p = 0,004$) y la edad (coeficiente = 0,0556; IC del 95%: 0,0025 – 0,1087, $z = 2,05$, $p = 0,04$) permanecieron como factores predictores significativos, no así la duración de la enfermedad ($p = 0,19$). En general, el modelo final fue un predictor significativo de la varianza en el síndrome metabólico ($z = -3,6$, $p = 0,0003$, $r^2 = 0,19$).

En la Tabla 1 se muestran las prevalencias combinadas del síndrome metabólico según región geográfica y país (si $N \geq 5$). La prevalencia del síndrome metabólico fue significativamente más alta en Australia y en Nueva Zelanda que en todas las demás regiones ($p < 0,001$). La prevalencias combinadas del síndrome metabólico por país fluctuaron de 25,4% (IC del 95%: 18,5% - 32,9%) en Brasil a 50,2% (IC del 95%: 32,9% - 67,4%) en Australia.

Utilización de medicación

Datos de cinco estudios demostraron una tendencia a una menor prevalencia de síndrome metabólico combinada en participantes que recibieron monoterapia (30,4%; IC del 95%:

25,4% -35,5%; $Q = 15,2$, $p = 0,004$; $n = 1.364$) frente a politerapia (35,2%, IC del 95%: 23,8% - 47,5%, $Q = 18,8$, $p = 0,008$; $n = 313$) (RR = 0,81; IC del 95%: 0,66 – 1,01; $X^2 = 3,41$, $p = 0,065$; $Q = 5,87$, $p = 0,21$).

En cuarenta y cinco artículos, incluidos 147 análisis, se informó sobre los antipsicóticos (monoterapia y $N \geq 5$). La prevalencia de síndrome metabólico fue más baja en participantes sin antipsicóticos previos (10,2%; IC del 95%: 6,8% - 14,3%). Entre los que recibieron antipsicóticos, los participantes que tomaban aripiprazol tuvieron la prevalencia más baja de síndrome metabólico (19,4, IC del 95%: 8,0% - 34,2%; $N = 6$), en tanto que los que tomaban clozapina tuvieron la prevalencia más alta (47,2%, IC del 95%: 42,0% - 52,6%; $N = 30$). Los pacientes tratados con amisulprida, antipsicóticos típicos, risperidona, olanzapina y quetiapina tuvieron frecuencias de síndrome metabólico de 22,8% (IC del 95%: 7,6% - 43,2%; $N = 5$), 28,0% (IC del 95%: 19,8% - 37,2%; $N = 15$), 30,7% (IC del 95%: 23,7% - 38,1%; $N = 20$), 36,2% (IC del 95%: 31,8% - 40,9%; $N = 26$) y 37,3% (IC del 95%: 27,4 – 47,8%; $N = 11$), respectivamente.

En la Tabla 2 se presenta una perspectiva general de las oportunidades relativas en que se compara medicamentos individuales (si fue monoterapia y $N \geq 5$) entre sí (a nivel de estudio). Los pacientes tratados con todos los medicamentos antipsicóticos individuales tuvieron un riesgo de síndrome metabólico más alto ($p < 0,001$) en comparación con los participantes sin tratamiento con antipsicótico. Los que se trataron con clozapina constantemente tuvieron una prevalencia de síndrome metabólico significativamente más alta ($p < 0,001$) que los tratados con cualquier otra medicación antipsicótica individual. Los tratados con olanzapina tuvieron una prevalencia de sín-

Tabla 2. Oportunidades relativas para el riesgo de síndrome metabólico con fármacos antipsicóticos individuales (si fue monoterapia y $N \geq 5$)

Fármaco	Sin antipsicótico	Amisulprida	Aripiprazol	Clozapina	Olanzapin	Quetiapina	Risperidona
	previo						
Amisulprida	3.86*** (↑) (2.54-5.84) N=15; n=999	/	/	/	/	/	/
Aripiprazol	3.25*** (↑) (2.36-4.49) N=16; n=1,319	0.84 (↔) (0.57-1.25) N=11; n=692	/	/	/	/	/
Clozapina	7.81*** (↑) (6.02-10.22) N=22; n=2,398	2.02*** (↑) (1.45-2.83) N=17; n=1,177	2.40*** (↑) (1.91-3.03) N=18; n=2,091	/	/	/	/
Olanzapin	5.87*** (↑) (4.53-7.67) N=22; n=2,633	1.52* (↑) (1.08-2.16) N=15; n=2,006	1.81*** (↑) (1.44-2.27) N=16; n=2,326	0.75*** (↓) (0.65-0.86) N=22; n=3,405	/	/	/
Quetiapina	5.14*** (↑) (3.75-7.07) N=21; n=1,266	1.33 (\$) (0.90-1.97) N=16; n=639	1.58*** (↑) (1.19-2.11) N=17; n=959	0.66*** (↓) (0.53-0.82) N=23; n=2,038	0.88 (↔) (0.70-1.09) N=22; n=2,273	/	/
Risperidona	4.57*** (↑) (3.48-6.03) N=31; n=1,665	1.18 (↔) (0.83-1.69) N=30; n=2,025	1.40*** (↑) (1.10-1.79) N=25; n=1398	0.58*** (↓) (0.50-0.68) N=26; n=1,718	0.78** (↓) (0.66-0.91) N=32; n=2,797	0.89 (↔) (0.70-1.12) N=30; n=3,032	/
Antipsicóticos típicos	4.97*** (↑) (3.83-6.51) N=17; n=2,525	1.28 (↔) (0.91-1.83) N=12; n=1,898	1.53*** (↑) (1.23-1.91) N=13; N=2,218	0.64*** (↓) (0.55-0.73) N=19; n=3,297	0.85* (↓) (0.74-0.97) N=17; n=3,532	0.97 (↔) (0.77-1.21) N=18; n=2,165	1.09 (↔) (0.93-1.28) N=27; n=2,924

*Bilateral < 0,05; p bilateral < 0,01, *** p bilateral < 0,001

↑ =mayor riesgo, ↓ =menor riesgo, ↔ =ninguna diferencia de riesgo significativa

drome metabólico significativamente más alta que los pacientes tratados con amisulprida ($p < 0,05$), aripiprazol ($p < 0,001$), risperidona ($p < 0,01$) y antipsicóticos típicos ($p < 0,05$). Los tratados con aripiprazol tuvieron probabilidades de MetS significativamente más bajas en comparación con otros antipsicóticos (excepto en comparación con amisulprida). No se contó con datos suficientes para comparar la prevalencia de síndrome metabólico entre las personas que nunca habían recibido antipsicóticos y las tratadas con antidepressivos específicos o estabilizadores afectivos en poblaciones similares.

Riesgo de síndrome metabólico y sus componentes en personas con diversos trastornos en comparación con controles de la población general

Treinta estudios también proporcionaron datos sobre la prevalencia de síndrome metabólico en sujetos de control sanos. En un metanálisis de riesgo predictivo combinado, personas con EMG ($n = 6.610$; 29,2%, IC del 95%: 25,9%-32,6%; $Q = 230$, $p < 0,001$), en comparación con controles de la población general ($n = 101.223$; 18,1%, IC del 95%: 15,8% - 20,5%; $Q = 230$, $p < 0,001$), tuvieron un incremento significativo en el riesgo de síndrome metabólico (RR = 1,58; IC del 95%: 1,35 - 1,86, $p < 0,001$; $Q = 62$, $p = 0,003$).

Las personas con enfermedades mentales graves tuvieron un incremento significativo en el riesgo de obesidad abdominal

($N = 18$; RR = 1,43, IC del 95%: 1,23 - 1,66, $p < 0,001$; $Q = 198,8$, $p < 0,001$), concentraciones bajas de colesterol de las HDL ($N = 19$; RR = 1,33, IC del 95%: 1,15 - 1,54, $p < 0,001$; $Q = 114,7$, $p < 0,001$), hipertrigliceridemia ($N = 19$; RR = 1,49, IC del 95%: 1,28 - 1,73, $p < 0,001$; $Q = 91,2$, $p < 0,001$) e hiperglucemia ($N = 20$; RR = 1,51, IC del 95%: 1,24 - 1,84; $p < 0,001$; $Q = 94,4$, $p < 0,001$), con una tendencia estadística a la hipertensión ($N = 12$; RR = 1,12; IC del 95%: 0,99 - 1,28, $p = 0,07$; $Q = 127,1$, $p < 0,001$).

DISCUSIÓN

A nuestro entender, este es el primer metanálisis del síndrome metabólico y sus componentes que incluye y compara datos de las principales enfermedades mentales graves: esquizofrenia y trastornos psicóticos relacionados, trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor. Aproximadamente un tercio, 32,6% (IC del 95%: 30,8% - 34,4%), de esta población tuvo síndrome metabólico y el riesgo relativo fue 1,58 veces mayor que en la población general respectiva. Las prevalencias de síndrome metabólico fueron constantemente elevadas para cada uno de estos subgrupos diagnósticos en comparación con la población general, y los metanálisis comparativos no revelaron diferencias significativas en esquizofrenia, trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor. Lo que es importante, también demostramos por primera vez a una gran escala metanalítica que el ries-

go de síndrome metabólico difiere significativamente entre los medicamentos antipsicóticos utilizados.

El conocimiento de los factores relacionados con el riesgo de síndrome metabólico más alto puede ayudar a identificar a los individuos con mayor necesidad de vigilancia intensiva e intervención. En congruencia con los estudios de la población (33,34), no identificamos ninguna diferencia significativa entre hombres y mujeres. Nuestros resultados confirman metanálisis previos (22,35) por cuanto la prevalencia de síndrome metabólico fue más alta en individuos con esquizofrenia de múltiples episodios en comparación con personas en su primer episodio. El metanálisis actual se suma a la literatura de que un diagnóstico de primer episodio es incluso un factor predictor único de una menor prevalencia de síndrome metabólico independientemente de la media de edad.

También en congruencia con los datos de la población general (36) e investigaciones previas en personas con esquizofrenia (23), la edad creciente fue un factor predictor clave de síndrome metabólico. Cuando la edad y la duración de la enfermedad se incluyeron en el mismo modelo, la edad fue un factor determinante del síndrome metabólico más importante. Sin embargo, esto también puede deberse a los datos limitados disponibles para la duración de la enfermedad en comparación con los datos de la edad. Puesto que la edad también es un factor de riesgo relevante para el síndrome metabólico en la población general, el riesgo relativo de síndrome metabólico en comparación con la población general es máximo en personas más jóvenes con enfermedades mentales graves y en aquellas tratadas con antipsicóticos (37,38). Tomando en cuenta los datos metanalíticos actuales, al parecer el efecto acumulado a largo plazo de conductas deficientes relacionadas con la salud y la utilización de medicación psicoactiva aumenta al máximo el riesgo de personas con enfermedades mentales graves para trastornos cardiometabólicos más que el diagnóstico psiquiátrico en sí.

Nuestros datos señalan que los pacientes que reciben todos los fármacos antipsicóticos tienen más riesgo de síndrome metabólico en comparación con los que nunca han recibido antipsicóticos. En congruencia con la bibliografía disponible (11,32, 39 – 41), el riesgo de síndrome metabólico fue significativamente más alto con clozapina, seguido de olanzapina. Así mismo, el riesgo de síndrome metabólico fue significativamente más bajo con aripiprazol que con cada uno de los antipsicóticos para los cuales se contó con datos, incluidos los antipsicóticos típicos combinados, con la única excepción de la amisulprida. Es digna de notar la prevalencia más baja del síndrome metabólico para el aripiprazol, ya que a menudo se prescriben antipsicóticos con riesgo cardiometabólico más bajo en estudios a corto plazo a los pacientes con mayor riesgo, lo cual puede conducir a un riesgo cardiometabólico no reducido e incluso aumentado en contextos naturalistas (42).

Nuestro metanálisis también resaltó diferencias geográficas en el síndrome metabólico, lo que indica la posible influencia del estilo de vida y otros factores ambientales con o sin diferencias de riesgo genético. Sin embargo, este hallazgo puede estar un poco afectado por diferentes criterios del síndrome metabólico, con criterios de IDF, que se suelen utilizar en estudios australianos, lo que se relaciona con mayores prevalencias de síndrome metabólico. No obstante, las personas con enfermedades mentales graves tienen más probabilidades que la población general de tener conductas no saludables relaciona-

das con el estilo de vida, como el ser sedentarias (43), fumar (44) y el consumir tipos de alimentación con alto contenido de lípidos saturados y azúcares refinados, y bajo contenido de frutas y verduras (45), lo que les incrementa el riesgo de síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares en relación con la población general. Por consiguiente, la detección y el tratar de minimizar los factores de riesgo (incluidos factores relacionados con estilo de vida adverso y selección y uso de antipsicóticos) debiera ser una prioridad clave en el tratamiento interdisciplinario de las personas con EMG (46-49).

Si bien este es el metanálisis más exhaustivo y minucioso del síndrome metabólico en personas con enfermedades mentales graves que se haya realizado hasta el presente, reconocemos algunas limitaciones que en gran parte están relacionadas con los datos primarios. En primer lugar hubo una heterogeneidad metodológica considerable entre los estudios. En segundo lugar, dado que los hallazgos de nuestro estudio estuvieron basados en datos transversales más que longitudinales, no se puede deducir con certeza la direccionalidad de la relación entre la utilización de medicación y las variables metabólicas observadas; es decir, es posible que las personas con factores de riesgo metabólico inherentemente más considerables puedan tener más probabilidades de recibir antipsicóticos. En tercer lugar, variables como los subtipos clínicos de depresión mayor y trastorno bipolar y la utilización concomitante o previa de antidepresivos y estabilizadores afectivos no se comunicaron o se informaron o se ajustaron en grado insuficiente en casi todos los estudios disponibles. En cuarto lugar, una amenaza a la validez de todo metanálisis es el sesgo de publicación y la heterogeneidad que observamos en varios de nuestros análisis. Sin embargo, aunque los principales hallazgos fueron heterogéneos, también fueron muy robustos y no estuvieron influenciados por el sesgo de publicación, siendo prácticamente inalterados después de aplicar el método de podar y completar. En quinto lugar, hubo datos inadecuados sobre la distribución étnica y las conductas relativas al estilo de vida, lo que impide la evaluación metanalítica de estos factores como variables moderadoras o mediadoras. Pese a las advertencias antes señaladas, este es el estudio más extenso del riesgo del síndrome metabólico y sus moderadores en personas con enfermedades mentales graves, y el primer metanálisis en que se combina o se compara todos los datos disponibles en pacientes con esquizofrenia, trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor, en que se compara el riesgo del síndrome metabólico con diferentes antipsicóticos y se compara el riesgo combinado de tres categorías principales de enfermedades mentales graves así como los grupos diagnósticos individuales con grupos de control de la población general evaluados y equiparados al mismo tiempo.

Puesto que los medicamentos antipsicóticos se utilizan cada vez más como tratamientos de primera opción para el trastorno bipolar (50) y el trastorno depresivo (51), se necesita urgentemente investigación sobre los mecanismos subyacentes para el desarrollo de anomalías metabólicas después del inicio de la farmacoterapia. En estudios futuros también se debiera analizar si diferentes subtipos clínicos de depresión (es decir, melancólica o atípica) y trastornos bipolar (por ejemplo, de tipo 1 o 2, mixto ciclotímico), diferentes estados afectivos (maníacos, depresivos o eutímicos) o diferentes antidepresivos o estabilizadores afectivos modulan en grado significativo el riesgo de síndrome metabólico. Por ejemplo, estudios previos (52) revelaron que algunos antidepresivos en algunas circunstancias

pueden reducir la hiperglucemia, normalizar la homeostasis de la glucosa y también aumentar la sensibilidad a la insulina, en tanto que otros, incluidos los antidepresivos tricíclicos, pueden exacerbar la disfunción glucémica o tener escaso efecto sobre la homeostasis de la glucosa (53,54). Así mismo, las personas con depresión atípica tienen concentraciones de marcadores inflamatorios significativamente más altas, al igual que índice de masa corporal, perímetro de la cintura y triglicéridos, y cifras más bajas de colesterol de las HDL que las personas con depresión melancólica (55).

La fisiopatología subyacente a la relación entre las enfermedades mentales graves y el síndrome metabólico es compleja y no se comprende bien, precisando mayor investigación. Evidencia emergente (56-59) señala que comparten manifestaciones fisiopatológicas, las que comprenden disfunción hipotálamico-hipofisaria-suprarrenal y mitocondrial, neuroinflamación, enlaces genéticos comunes e interacciones epigenéticas. La investigación futura debiera evaluar de manera exhaustiva los factores de riesgo para el síndrome metabólico y evaluar el esquema y las intervenciones de vigilancia óptimas. Además, es necesario el seguimiento a largo plazo para documentar con exactitud el surgimiento de resultados a más largo plazo, tales como diabetes, cardiopatía isquémica, costos médicos y mortalidad prematura (58).

Agradecimientos

Los autores están muy agradecidos con los siguientes investigadores por remitir datos adicionales: K. Blank (Hartford Hospital, Hartford, CT, USA); R.K. Chadda (All India Institute of Medical Sciences, Ansari Nagar, New Delhi, India); R. Chengappa (Universidad de Pittsburgh, Escuela de Medicina, Pittsburgh, PA, USA); H.-W. Chiu (Universidad Médica de Taipei, Taipei, Taiwán); D. Cohen (Gesstelijke Gezondheidszorg Noord-Holland Noord, los Países bajos); T. Cohn (Universidad de Toronto, Toronto, Canadá); J. Crilly y J. S. Lamberti (Centro médico de la Universidad de Rochester, Rochester, Nueva York, Estados Unidos); V. Ellingrod (Colegio de Farmacia de la Universidad de Michigan, Ann Arbor, MI; Estados Unidos), S. Grover (Instituto de postgrado de Educación Médica e Investigación, Chandigarh, India); T. Heiskanen y H. Koponen (Hospital de la Universidad de Kuopio, Kuopio, Finlandia); P. Ifteni (Universidad de Transilvania, brazo, Rumania); F. Lamers (Centro Médico de la Universidad VU de Ámsterdam, Ámsterdam, Países Bajos); G. J. L'Italien (Escuela de Medicina de la Universidad de Yale, New Haven, CT, Estados Unidos); P. Mackin (Universidad de Newcastle, Newcastle upon Tyne, UK); J. Meyer (Universidad de California, San Diego, CA, Estados Unidos); H. Mulder (Universidad de Utrecht, Hospital de Utrecht y Wilhelmina, Assen, los Países Bajos); J. K. Patel (Escuela Médica de la Universidad de Massachusetts, Worcester, MA, Estados Unidos); T. Sánchez-Araña Moreno (Hospital de la Merced, Osuna, España); K. Taxis (Universidad de Groninga, Groninga, los Países Bajos); P. J. Teixeira (Instituto de Providencia dos Servidores do Estado de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil); S. Tirupati (Hospital James Fletcher Newcastle, New South Wales Australia); B. Vuksan (Centro del Hospital de la Universidad Zagreb, Zagreb, Croacia).

Bibliografía

- Osborn DPJ, Levy G, Nazareth I et al. Relative risk of cardiovascular and cancer mortality in people with severe mental illness from the United Kingdom's General Practice Research Database. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:242-49.
- Reininghaus U, Dutta R, Dazzan P et al. Mortality in schizophrenia and other psychoses: a 10-year follow-up of the ÆSOP first-episode cohort. *Schizophr Bull* 2015;41:664-73.
- Chang CK, Hayes RD, Perera G et al. Life expectancy at birth for people with serious mental illness from a secondary mental health care case register in London, UK. *PLoS One* 2011;6:e19590.
- Lawrence D, Hancock KJ, Kisely S. The gap in life expectancy from preventable physical illness in psychiatric patients in Western Australia: retrospective analysis of population based registers. *BMJ* 2013;346:f2539.
- Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1123-31.
- Hoang U, Goldacre MJ, Stewart R. Avoidable mortality in people with schizophrenia or bipolar disorder in England. *Acta Psychiatr Scand* 2013;127:195-201.
- De Hert M, Correll CU, Bobes J et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry* 2011;10:52-77.
- Mitchell AJ, Lord O. Do deficits in cardiac care influence high mortality rates in schizophrenia? A systematic review and pooled analysis. *J Psychopharmacol* 2010;24(Suppl. 4):69-80.
- Mitchell AJ, Lord O, Malone D. Differences in the prescribing of medication for physical disorders in individuals with v. without mental illness: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2012;201:435-43.
- Mitchell AJ, Malone D, Doebbeling CC. Quality of medical care for people with and without comorbid mental illness and substance misuse: systematic review of comparative studies. *Br J Psychiatry* 2009;194:491-9.
- De Hert M, Vancampfort D, Correll CU et al. Guidelines for screening and monitoring of cardiometabolic risk in schizophrenia: systematic evaluation. *Br J Psychiatry* 2011;199:99-105.
- 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.
- Gami AS, Witt BJ, Howard DE et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:403-14.
- Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2006;119:812-9.
- Mottillo S, Filion KB, Genest J et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1113-32.
- Expert Panel on Detection and Evaluation of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels RS et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw P. The metabolic syndrome, a new worldwide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diab Med* 2006;23:469-80.
- World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization, 1999.

20. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-5.
21. Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K et al. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders – a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2013;39:306-18.
22. Mitchell AJ, Vancampfort D, De Herdt A et al. Is the prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities increased in early schizophrenia? A comparative meta-analysis of first episode, untreated and treated patients. *Schizophr Bull* 2013;39:295-305.
23. Vancampfort D, Vansteelandt K, Correll CU et al. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar disorder: a metaanalysis of prevalence rates and moderators. *Am J Psychiatry* 013;170:265-74.
24. Vancampfort D, Correll CU, Wampers M et al. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in patients with depression: a meta-analysis of prevalence rates and moderators. *Psychol Med* 2014;94:2017-28.
25. Bartoli F, Carra G, Crocarno C et al. Bipolar disorder, schizophrenia, and metabolic syndrome. *Am J Psychiatry* 2013;170:927-8.
26. Vancampfort D, Mitchell AJ, Correll CU et al. Response to Bartoli et al. *Am J Psychiatry* 2013;170:928-9.
27. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Metaanalysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000;283:2008-12.
28. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. The PRISMA 660 Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement. *PLoS Med* 2009;6:e1000097.
29. Egger M, Davey SG, Schneider M et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629-34.
30. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994;50:1088-101.
31. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7:177-88.
32. Duvall S, Tweedie R. A non-parametric 'trim and fill' method for assessing publication bias in meta-analysis. *J Am Stat Assoc* 2000; 95:89-98.
33. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-9.
34. Park YW, Zhu S, Palaniappan L et al. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003;163:427-36.
35. Vancampfort D, Wampers M, Mitchell AJ et al. A meta-analysis of cardio-metabolic abnormalities in drug naïve, first-episode and multi-episode patients with schizophrenia versus general population controls. *World Psychiatry* 2013;12:240-50.
36. North BJ, Sinclair DA. The intersection between aging and cardiovascular disease. *Circ Res* 2012;110:1097-108.
37. De Hert M, van Winkel R, Van Eyck D et al. Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2006;2:14.
38. 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.
39. Hammerman A, Dreier J, Klang SH et al. Antipsychotics and diabetes: an age-related association. *Ann Pharmacother* 2008;42: 1316-22.
40. Nielsen J, Skadhede S, Correll CU. Antipsychotics associated with the development of type 2 diabetes in antipsychotic-naïve schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology* 2010;35: 1997-2004.
41. Correll CU, Robinson DG, Schooler NR et al. Cardiometabolic risk in first episode schizophrenia-spectrum disorder patients: baseline results from the RAISE-ETP Study. *JAMA Psychiatry* 2014;71:1350-63.
42. Kessing LV, Thomsen AF, Mogensen UB et al. Treatment with antipsychotics and the risk of diabetes in clinical practice. *Br J Psychiatry* 2010;197:266-71.
43. Vancampfort D, Probst M, Knapen J et al. Associations between sedentary behaviour and metabolic parameters in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2012;200:73-8.
44. Dickerson F, Stallings CR, Origoni AE et al. Cigarette smoking among persons with schizophrenia or bipolar disorder in routine clinical settings, 1999-2011. *Psychiatr Serv* 2013;64:44-50.
45. Bly MJ, Taylor SF, Dalack G et al. Metabolic syndrome in bipolar disorder and schizophrenia: dietary and lifestyle factors compared to the general population. *Bipolar Disord* 2014;16:277-88.
46. De Hert M, Dekker JM, Wood D et al. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry* 2009;24:412-24.
47. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Goldstein BI et al. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid metabolic disorders. *Ann Clin Psychiatry* 2012;24:69-81.
48. Vancampfort D, De Hert M, Skjerven LH et al. International Organization of Physical Therapy in Mental Health consensus on physical activity within multidisciplinary rehabilitation programmes for minimising cardio-metabolic risk in patients with schizophrenia. *Disabil Rehabil* 2012;34:1-12.
49. Gierisch JM, Nieuwsma JA, Bradford DW et al. Pharmacologic and behavioral interventions to improve cardiovascular risk factors in adults with serious mental illness: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2014;75:424-40.
50. Pillarella J, Higashi A, Alexander GC et al. Trends in use of second-generation antipsychotics for treatment of bipolar disorder in the United States, 1998-2009. *Psychiatr Serv* 2012;63:83-6.
51. Davidson JR. Major depressive disorder treatment guidelines in America and Europe. *J Clin Psychiatry* 2010;71:e04.
52. Hennings JM, Schaaf L, Fulda S. Glucose metabolism and antidepressant medication. *Curr Pharm Des* 2012;18:5900-19.
53. Mojtabai R. Antidepressant use and glycemic control. *Psychopharmacology* 2013;227:467-77.
54. Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J et al. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in patients with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry* 2015;14:119-36.
55. Lamers F, Vogelzangs N, Merikangas KR et al. Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression. *Mol Psychiatry* 2013;18:692-9.
56. Nousen EK, Franco JG, Sullivan EL. Unraveling the mechanisms responsible for the comorbidity between metabolic syndrome and mental health disorders. *Neuroendocrinology* 2013;98:254-66.
57. Manu P, Correll CU, Wampers M et al. Markers of inflammation in schizophrenia: association vs. causation. *World Psychiatry* 2014;13:189-92.
58. Rethorst CD, Bernstein I, Trivedi MH. Inflammation, obesity, and metabolic syndrome in depression: analysis of the 2009-2010 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *J Clin Psychiatry* 2014;75:1428-32.
59. Correll CU, Joffe BI, Rosen LM et al. Cardiovascular and cerebrovascular risk factors and events associated with second-generation antipsychotic compared to antidepressant use in a non-elderly adult sample: results from a claims-based inception cohort study. *World Psychiatry* 2015;14:55-62.

Ketamina para la depresión: evidencia, retos y promesa

CARLOS A. ZARATE JR., MARK J. NICIU

Experimental Therapeutics and Pathophysiology Branch, National Institute of Mental Health, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892, USA

El trastorno depresivo mayor y la depresión bipolar son dos de los trastornos mentales más frecuentes y discapacitantes en todo el mundo. Los estudios sobre la eficacia en la vida real y en el trastorno depresivo mayor han subrayado que la mayor parte de las opciones farmacológicas se dirigen a las monoaminas, las cuales intervienen en una minoría (un 15% a un 20%) de los contactos sinápticos en el cerebro del mamífero.

La mayor parte de las sinapsis (~50%) utilizan el aminoácido glutamato como su principal neurotransmisor, y modelos preclínicos de la depresión han supuesto durante 25 años la neurotransmisión glutamatérgica anómala (1). En tiempos más recientes se demostró que el antagonista de receptor de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA) ketamina, produce efectos antidepresivos rápidos y robustos en pacientes con trastorno depresivo mayor, resistente al tratamiento y depresión bipolar (2-7).

EVIDENCIA

La ketamina es un antagonista de receptor de NMDA no competitivo que opera como un bloqueador del poro de canal abierto en el punto de fijación de la fenciclidina, evitando de esa manera el flujo de cationes (principalmente calcio) y la excitación y despolarización neuronal.

Se han realizado varios estudios aleatorizados, controlados con placebo, con dosis subanestésicas de infusiones de ketamina (0,5 mg/kg durante 40 minutos) en individuos con trastorno depresivo mayor, incluidos aquellos con depresión resistente al tratamiento (2-4). La ketamina en dosis subanestésica también tiene una eficacia antidepresiva similar en la depresión bipolar resistente al tratamiento, en pacientes que reciben estabilizadores afectivos como tratamiento de mantenimiento (5) y no se ha demostrado que conlleve un mayor cambio afectivo de ciclos de hipomanía a manía en relación con el placebo (8).

Asimismo, se ha demostrado que la ketamina reduce rápidamente los pensamientos suicidas (6,7). Dado que existen escasos tratamientos basados en evidencia para tratar la tendencia suicida -ninguno de los cuales tiene un inicio rápido- la ketamina puede resultar una opción de tratamiento antidepresivo de acción rápida promisorio en psiquiatría de urgencia y en pacientes agudos hospitalizados.

Por último, las infusiones de ketamina en dosis subanestésicas repetidas han demostrado eficacia preliminar y tolerabilidad e inocuidad en estudios breves (9).

En todos los estudios controlados con placebo antes señalados, se han utilizado mezclas de ketamina racémicas. El S-enantiómero (S-ketamina/esketamina) tiene una afinidad de tres a cuatro tantos mayor para el receptor de NMDA, que puede persistir disminuyendo la dosis, para conservar la eficacia antidepresiva y a la vez evitar los efectos secundarios adversos.

También vías de administración de la ketamina no intravenosa (intramuscular, subcutánea, oral, sublingual e intranasal) y la eficacia ha sido mixta, pero por lo general con menos efectos secundarios que la infusión intravenosa.

Se ha demostrado también que los metabolitos específicos de la ketamina se correlacionan con la respuesta antidepresiva (10); algunos tienen afinidad con los receptores no-NMDA (por ejemplo, antagonismo de los receptores de acetilcolina alfa 7 nicotínicos) (11), lo cual también puede contribuir a su mecanismo de acción antidepresivo.

En este sentido, el mecanismo antidepresivo de la ketamina ha sido un tema activo de investigación preclínica y clínica. Se ha demostrado que el antagonismo de receptor de NMDA inducido por la ketamina en las interneuronas corticales gabaérgicas (ácido gama-aminobutírico) libera la inhibición tónica de las neuronas piramidales excitadoras (glutamatergicas) para incrementar la liberación de glutamato sináptico ("repunte del glutamato" agudo) (12). Debido a que se bloquean los receptores de NMDA postsinápticos, el glutamato sináptico puede entonces unirse de manera preferente y activar a los receptores de ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA) (13). La despolarización de la membrana postsináptica inicia entonces cascadas intracelulares de segundo mensajero/transducción de señal, lo que da lugar a parte o todo lo siguiente: activación de la diana de la rapamicina en los mamíferos (mTOR) (14), un aumento de la traducción y secreción de factor neurotóxico derivado del cerebro (BDNF) (15) e inhibición de la glucógeno sintasa cinasa-3 (GSK-3) (16). Estas respuestas moleculares y celulares agudas a la ketamina estimulan la plasticidad sináptica.

Los estudios neurobiológicos clínicos se han enfocado en unidades de análisis más accesibles, es decir, genética, medidas periféricas y neuroimágenes (incluida la electroencefalografía durante el sueño). Algunas de ellas pueden ser mediadores decisivos de la respuesta antidepresiva a la ketamina, por ejemplo, el genotipo de BDNF, las concentraciones circulantes de BDNF, los cambios agudos en las concentraciones central y de glutamato, la potenciación sináptica y la desincronización y sincronización a nivel de circuitos (17).

RETOS

Aunque un puñado de psiquiatras y anestesiólogos en la actualidad están administrando ketamina en el contexto de pacientes ambulatorios atendidos en el consultorio, existen retos importantes para la difusión más amplia del potencial de la ketamina en el tratamiento de la depresión mayor. En primer lugar, la ketamina no está aprobada por la Food and Drug Administration de Estados Unidos (FDA) para algún trastorno depre-

sivo; esta carencia de indicaciones puede dificultar su difusión con las implicaciones concomitantes para la salud pública.

No obstante, para que la ketamina se difunda más ampliamente en el ámbito clínico, debe operar la estandarización de los mejores procedimientos para un modo de administración, dosis y frecuencia que sean óptimos. En la actualidad, en diversos estudios se están investigando modos alternativos de administración (por ejemplo, esketamina intranasal), pero en ninguno se está comparando de manera directa diferentes vías de administración.

Para determinar la dosis óptima, con la excepción de un pequeño estudio de cruzamiento controlado con placebo (N=4) (18), en todos los estudios aleatorizados controlados, tanto del trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento como de la depresión bipolar, se ha utilizado la misma dosis (0,5 mg/kg). Sin embargo, la respuesta a la dosis antidepressiva de ketamina en la actualidad se está investigando en un estudio multicéntrico, con el psicoactivo controlado con placebo y condición en paralelo con infusiones de 0,045 mg de midazolam/kg, 0,1 mg de ketamina/kg, 0,2 mg de ketamina/kg, 0,5 mg de ketamina/kg y 1,0 mg de ketamina/kg.

Cabe hacer notar también que, debido a que la respuesta antidepressiva a la ketamina suele ser breve, las estrategias basadas en evidencia para mantener la respuesta y evitar las recaídas son decisivas para el ejercicio clínico. La estrategia más lógica y potencialmente eficaz son las dosis repetidas ("refuerzos") similar al tratamiento de mantenimiento en la electroterapia convulsiva (ECT). Sin embargo, existen pocos estudios publicados sobre infusiones repetidas de ketamina en el trastorno depresivo mayor (9,19,20) y estos por lo general sólo se han ofrecido en menos de 10 infusiones en el curso de 12 a 21 días. Notablemente, el riesgo de abuso y de posibles efectos secundarios a largo plazo -por ejemplo, secuelas cognitivas, cistitis urinaria- puede incrementarse en muchos tantos con la administración repetida. Estos riesgos precisan un seguimiento estrecho clínico o una interconsulta adecuada.

Los moduladores glutamatérgicos orales también son estrategias aceptables para evitar las recaídas. En un estudio de cuatro semanas, aleatorizado, controlado con placebo, el modulador glutamatérgico oral, riluzol, no mantuvo el efecto antidepressivo de la ketamina en comparación con placebo, pero la magnitud del efecto fue considerable ($d=0,78$), lo que indica que el estudio podría haber tenido infrapotencia (21). La D-cicloserina, un agonista parcial en el lugar de la glicina del receptor de NMDA, demostró eficacia preliminar en la depresión bipolar resistente al tratamiento en un pequeño estudio (N=7), abierto, de ocho semanas, en el cual una dosis diaria gradualmente mayor del fármaco se acompañó de la administración de ketamina en dosis subanestésica (22). Además, la administración de ketamina en forma concomitante con antidepressivos o estabilizadores afectivos orales normales ha demostrado una eficacia preliminar en estudios preclínicos (23,24), pero aún no se ha investigado en estudios controlados en seres humanos.

En estudios iniciales, la ketamina tuvo un efecto antidepressivo considerable a muy considerable, con una eficacia máxima en las primeras 24 horas y recaídas frecuentes en el lapso de una semana. No obstante, la diferencia en la eficacia antidepressiva de la ketamina se acentuó por la respuesta mínima al placebo inerte (solución isotónica intravenosa).

En el estudio aleatorizado controlado más extenso realizado hasta el presente con un placebo psicoactivo (midazolam intra-

venoso), la ketamina todavía se distinguió a las 24 horas después de la infusión. Sin embargo, la diferencia del fármaco con la ketamina no fue tan considerable, debido a la respuesta de placebo más típica para un estudio sobre un trastorno depresivo mayor (4). Aunque un mejor placebo que la solución isotónica, midazolam también tiene sus deficiencias, por ejemplo, efectos secundarios de disociación aguda mínimos, que pueden comprometer la integridad del anonimato en pacientes inteligentes. Los retos para la investigación en un futuro comprenden el desarrollo de una mejor condición de control que el midazolam y la evaluación formal de las expectativas en la distribución aleatoria.

Otra posible dificultad es la identificación y la reproducción de subgrupos enriquecidos con respuesta antidepressiva aumentada a la ketamina. Nuestro grupo ha identificado varios predictores clínicos no superpuestos de la eficacia antidepressiva de la ketamina, lo que comprende un aumento del inicio de masa corporal, antecedente familiar de trastorno por consumo de alcohol en un familiar de primer grado y la depresión ansiosa dimensional (25).

Además también se ha demostrado que de estos parámetros descriptivos clínicos, varias medidas genéticas, neurobiológicas centrales y periféricas se correlacionan con la eficacia antidepressiva de la ketamina (26,27). No obstante, en pocos estudios se han combinado medidas y series de datos, a fin de aumentar la potencia predictora y detectar efectos más pequeños. Dada la heterogeneidad del trastorno depresivo mayor, este enfoque combinado puede realizarse mejor formando un consorcio multicéntrico de la ketamina para la depresión, a fin de maximizar el tamaño de la muestra de subgrupos enriquecidos para realizar estudios mecanicistas prospectivos.

Otra cuestión de interés es que aún no se ha desarrollado un biomarcador humano sensible y específico de la función del glutamato -por ejemplo, un ligando de subunidad de receptor de NMDA para tomografía por emisión de positrones (PET)-. En un modelo in vitro, los segundos mensajeros intracelulares y los mediadores de transducción de señal y efectores que, según las hipótesis, son decisivos para la eficacia antidepressiva de la ketamina (por ejemplo, fosforilación de mTOR e inhibición de la cinasa de factor de elongación eucariótico de tipo 2 (eEF2), también puede reflejar la captación del receptor de glutamato. De nuevo, tales sistemas no sólo mejorarían nuestra comprensión de los mecanismos antidepressivos de la ketamina, sino también resultarían muy útiles para la detección de fármaco basada en el glutamato.

Aunque se han desarrollado varios paradigmas de inducción similares a la depresión en voluntarios sanos -por ejemplo, reducción aguda de la monoamina (reserpina, agotamiento del triptófano alimentario) e inducción similar al "síndrome de enfermedad" (lipopolisacárido)- aún no se han evaluado estos modelos ni se ha informado que respondan a la ketamina.

La ketamina también intensifica la resistencia al estrés en modelos de desesperación en roedores (28,29) y puede tener efectos análogos en seres humanos. Esto puede facilitar la detección rápida de fármacos potenciales basados en el glutamato en voluntarios sanos, reduciendo de esta manera la asignación de recursos a fármacos que posiblemente fracasen en etapas tempranas de la producción clínica.

En resumen, un sistema de modelo sensible y específico que responda a la ketamina sigue siendo un reto considerable para la investigación en un futuro.

PROMESA

El descubrimiento de la eficacia antidepressiva rápida y robusta de la ketamina ha brindado esperanzas a los pacientes con depresión resistente al tratamiento y también a los investigadores de la depresión. Esta promesa es doble: a) la identificación de nuevos mecanismos de la enfermedad basados en el glutamato y la respuesta al tratamiento en los trastornos depresivos; y b) la disponibilidad de una medicación antidepressiva de acción rápida, primera en su clase. La eficacia preliminar de la ketamina para tratar las tendencias suicidas, en las que el cambio suave y la respuesta significativa son absolutamente decisivas, también representa una promesa como un tratamiento antisuicida prototípico.

Por último, además del trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento en el adulto y la depresión bipolar, la ketamina también ha demostrado eficacia preliminar o en la actualidad se está estudiando en otros trastornos, lo cual finalmente puede ampliar su utilidad en el ejercicio clínico. Estos comprenden la depresión en los niños y los adolescentes y la desregulación de la conducta, autismo, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno por estrés post-traumático y depresión concomitante a dependencia de alcohol.

Agradecimientos

La financiación para este estudio fue proporcionada por el Programa de Investigación Intramural del National Institute of Mental Health, National Institutes of Health, una beca para investigador independiente de NARSAD, y una beca para investigación de trastornos afectivos del cerebro y la conducta a C.A. Zárate. Los autores agradecen a la unidad de investigación 7SE y al personal por su apoyo. I. Henter proporcionó excelente asistencia editorial.

Bibliografía

1. Skolnick P, Popik P, Trullas R. Glutamate-based antidepressants: 20 years on. *Trends Pharmacol Sci* 2009;30:563-9.
2. Berman RM, Cappiello A, Anand A et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000;47:351-4.
3. Zarate CA Jr., Singh JB, Carlson PJ et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:856-64.
4. Murrrough JW, Iosifescu DV, Chang LC et al. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 2013;170:1134-42.
5. Diazgranados N, Ibrahim L, Brutsche NE et al. A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:793-802.
6. Diaz Granados N, Ibrahim LA, Brutsche NE et al. Rapid resolution of suicidal ideation after a single infusion of an N-methyl-D-aspartate antagonist in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2010;71:1605-11.
7. Price RB, Iosifescu DV, Murrrough JW et al. Effects of ketamine on explicit and implicit suicidal cognition: a randomized controlled trial in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety* 2014; 31:335-43.
8. Niciu MJ, Luckenbaugh DA, Ionescu DF et al. Subanesthetic dose ketamine does not induce an affective switch in three independent samples of treatment-resistant major depression. *Biol Psychiatry* 2013;74:e23-4.
9. Murrrough JW, Perez AM, Pillemer S et al. Rapid and longer-term antidepressant effects of repeated ketamine infusions in treatment-resistant major depression. *Biol Psychiatry* 2013;74:250-6.
10. Zarate CA Jr., Brutsche N, Laje G et al. Relationship of ketamine's plasma metabolites with response, diagnosis, and side effects in major depression. *Biol Psychiatry* 2012;72:331-8.
11. Moaddel R, Abdrakhmanova G, Kozak J et al. Sub-anesthetic concentrations of (R,S)-ketamine metabolites inhibit acetylcholine-evoked currents in alpha7 nicotinic acetylcholine receptors. *Eur J Pharmacol* 2013;698:228-34.
12. Moghaddam B, Adams B, Verma A et al. Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex. *J Neurosci* 1997; 17:2921-7.
13. Maeng S, Zarate CA Jr., Du J et al. Cellular mechanisms underlying the antidepressant effects of ketamine: role of alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptors. *Biol Psychiatry* 2008;63:349-52.
14. Li N, Lee B, Liu RJ et al. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science* 2010;329:959-64.
15. Autry AE, Adachi M, Nosyreva E et al. NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses. *Nature* 2011;475:91-5.
16. Beurel E, Song L, Jope RS. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 is necessary for the rapid antidepressant effect of ketamine in mice. *Mol Psychiatry* 2011;16:1068-70.
17. Zarate CA Jr., Mathews DC, Furey ML. Human biomarkers of rapid antidepressant effects. *Biol Psychiatry* 2013;73:1142-55.
18. Lai R, Katalinic N, Glue P et al. Pilot dose-response trial of i.v. ketamine in treatment-resistant depression. *World J Biol Psychiatry* 2014; 15:579-84.
19. Rasmussen KG, Lineberry TW, Galardy CW et al. Serial infusions of low-dose ketamine for major depression. *J Psychopharmacol* 2013;27:444-50.
20. Diamond PR, Farmery AD, Atkinson S et al. Ketamine infusions for treatment resistant depression: a series of 28 patients treated weekly or twice weekly in an ECT clinic. *J Psychopharmacol* 2014;28:536-44.
21. Niciu MJ, Luckenbaugh DA, Ionescu DF et al. Ketamine's antidepressant efficacy is extended for at least four weeks in subjects with a family history of an alcohol use disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014;18:10.1093.
22. Kantowitz JT, Halberstam B, Gangwisch J. Single-dose ketamine followed by daily D-cycloserine in treatment-resistant bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2015;76:737-8.
23. Zhang GF, Liu WX, Qiu LL et al. Repeated ketamine administration redeems the time lag for citalopram's antidepressant-like effects. *Eur Psychiatry* 2015;30:504-10.
24. Melo A, Kokras N, Dalla C et al. The positive effect on ketamine as a priming adjuvant in antidepressant treatment. *Transl Psychiatry* 2015;5:e573.
25. Niciu MJ, Luckenbaugh DA, Ionescu DF et al. Clinical predictors of ketamine response in treatment-resistant major depression. *J Clin Psychiatry* 2014;75:e417-23.
26. Niciu MJ, Henter ID, Luckenbaugh DA et al. Glutamate receptor antagonists as fast-acting therapeutic alternatives for the treatment of depression: ketamine and other compounds. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2014;54:119-39.
27. Ionescu DF, Luckenbaugh DA, Niciu MJ et al. Effect of baseline anxious depression on initial and sustained antidepressant response to ketamine. *J Clin Psychiatry* 2014;75:e932-8.
28. Yilmaz A, Schulz D, Aksoy A et al. Prolonged effect of an anesthetic dose of ketamine on behavioral despair. *Pharmacol Biochem Behav* 2002;71:341-4.
29. Brachman RA, McGowan JC, Perusini JN et al. Ketamine as a prophylactic against stress-induced depressive-like behavior. *Biol Psychiatry* (in press).

DOI 10.1002/wps.20269

La repercusión de la guerra en la salud mental: no sea que se nos olvide

ALEXANDER C. MCFARLANE

Centre for Traumatic Stress Studies, University of Adelaide, Adelaide, Australia

El impacto, a menudo inconsciente y duradero de la guerra, es una de las principales fuerzas impulsoras de la historia. Sin embargo estos terribles costos y las enseñanzas aprendidas por la psiquiatría tienden a olvidarse (1). En una época en la que muchos países están recordando el legado de la Primera Guerra Mundial, la máxima conflagración militar en la historia, es oportuno reflexionar en lo que se ha aprendido en torno a las repercusiones de la guerra en la salud mental.

Irónicamente, sólo desde que se incluyó el trastorno por estrés postraumático (PTSD) en el DSM-III en 1980 (2) ha florecido el campo del estrés traumático y ulteriormente se ha fundamentado en un acervo importante de investigación en neurociencia y clínica.

Pese al desarrollo lento del interés en las consecuencias a largo plazo del estrés traumático que representa la guerra, muchos de los avances en la atención a la salud mental en el Siglo XX surgieron de las innovaciones exigidas por la necesidad de atender de manera más eficaz a la gran cantidad de víctimas mentales entre los combatientes de la Primera y la Segunda Guerra Mundial. El modelo de psiquiatría de la comunidad se adaptó del modelo de la psiquiatría prospectiva, desarrollada por los militares para hacer frente a las reacciones agudas al estrés del combate; este modelo se fundamentó en los principios de proveer un tratamiento temprano cerca del frente de batalla, con la esperanza del restablecimiento y la restitución al servicio (1). La intervención en las crisis, la psicoterapia de grupo y las comunidades terapéuticas fueron innovaciones que evolucionaron a partir del cuerpo médico militar (1).

Sin embargo, los psiquiatras que prestaron sus servicios en el ámbito militar a menudo se vieron ante conflictos por los sistemas de valor poderosos y potencialmente competitivos en torno a si la responsabilidad primaria era del soldado o de la iniciativa bélica (3). Las actitudes prevalecientes tendían a indicar que a menudo se perdían los intereses de los individuos: el veterano que se derrumbaba en la batalla por lo general era estigmatizado. Los diagnósticos promulgados por la profesión, como la neurosis de compensación, la falta de fibra moral y la personalidad inadecuada reflejaban cómo se veía que el problema era causado por debilidad moral y vulnerabilidad (4). En esta caracterización, el rol causal de los horrores de la guerra era minimizado por la psiquiatría, en contraste con la búsqueda de compensación y vulnerabilidad.

EL IMPACTO DE LA GUERRA DE VIETNAM

Fue en el fermento de las protestas contra la guerra de Vietnam en Estados Unidos cuando los veteranos, en parte

como consecuencia de su activismo político, pudieron defender la realización de un estudio realizado en forma independiente sobre el impacto de su servicio en la guerra. El Estudio Nacional de Reajuste de Veteranos de Vietnam fue un giro inédito en la definición de los costos psicológicos de la guerra y un 18,7% tenían un antecedente de PTSD en el curso de la vida (5). Estos costos de estrés traumático de la guerra se extendían más allá del PTSD, para incrementar el riesgo de depresión, trastornos de la personalidad, suicidio y abuso de alcohol (6).

La batalla de los veteranos de Vietnam para ganar el reconocimiento de sus lesiones psicológicas favoreció una aceptación del diagnóstico de PTSD y el desarrollo del campo de estudios por estrés traumático. Este conocimiento, a su vez, condujo al reconocimiento de la difícil situación del bienestar psicológico de las víctimas civiles de la guerra a nivel internacional, como los refugiados y las víctimas de tortura, de sus necesidades especiales de atención.

Los psiquiatras activistas en el movimiento de los veteranos de Vietnam también documentaron la repercusión de otros horrores de la guerra, como el bombardeo de Hiroshima y el lavado de cerebro de los prisioneros de guerra (7). Esta investigación contribuyó al rol importante de la profesión médica en el movimiento antinuclear.

LOS CICLOS DE VIOLENCIA DE GUERRA

Cada vez se ha tenido más conciencia del daño moral que sufren los combatientes y de los costos específicos que tiene sobre la salud mental el acto de matar, que implica una violación fundamental de una prohibición tácita, anulada por el aleccionamiento militar (8). La violencia relacionada con el PTSD repercute en las familias de veteranos, así como en la sociedad en general (9). Trágicamente, son estos costos psicológicos los que pueden dar por resultado ciclos de violencia, tanto dentro de las poblaciones que han estado en guerra, como entre los países que buscan venganza y resarcimiento.

Estos efectos duraderos de la violencia se han vuelto muy inquietantes con los conflictos actuales en el Oriente Medio y los movimientos terroristas derivados que buscan atraer a hombres y mujeres jóvenes a su causa violenta. La psiquiatría tiene la responsabilidad de contribuir a comprensiones más refinadas de estos ciclos de odio y cómo detener la propagación de la propia violencia. Estas consecuencias desestabilizadoras de la guerra contribuyeron a importantes crisis humanitarias y legados psicológicos duraderos que contribuyen a la pobreza en países como Ruanda y Somalia.

ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA GUERRA

En las últimas tres décadas se ha realizado un importante esfuerzo de investigación para comprender las amplias repercusiones del servicio militar en el combate, a menudo en respuesta a la defensa realizada por la población de veteranos en los países occidentales. Los temores en torno a las consecuencias que tiene sobre la salud la exposición a armas químicas, nucleares y biológicas, por ejemplo, después de la primera Guerra del Golfo Pérsico, han sido factores importantes que han impulsado estos programas de investigación (10). Sin embargo, el hallazgo constante ha sido el incremento de las tasas de trastorno psiquiátrico a consecuencia de la exposición al combate. Estos estudios a largo plazo de veteranos también han demostrado que existe un patrón frecuente de PTSD de inicio tardío, lo que confirma la realidad del riesgo prolongado que surge de la exposición al combate (11).

En tiempos más recientes, ha surgido un debate en torno a las diferencias evidentes en la prevalencia del trastorno psiquiátrico en veteranos de Estados Unidos y el Reino Unido, en las guerras recientes de Oriente Medio (12). Esta controversia ha surgido, en parte, por las diferentes metodologías utilizadas en el estudio de veteranos. Sin embargo, cuando se toma en cuenta la exposición autodenunciada al combate, ya no existe la mayor parte de las diferencias en la prevalencia informada de PTSD entre las fuerzas estadounidenses y británicas (12).

La repercusión del combate a largo plazo fue analizada durante un periodo de 43 años de registros de derecho a pensión de toda una cohorte de 60.228 veteranos de Vietnam australianos, que documentaron que un 47,9% tenían reclamaciones aceptadas por un trastorno de salud mental (13). El riesgo persistente del trastorno emergente también se ha demostrado en un estudio longitudinal de veteranos de guerra israelíes, que también demostró los beneficios del tratamiento en la línea de batalla para combatir las reacciones al estrés (11). Estos hallazgos señalan que los estudios que informen resultados en la salud mental relativamente poco después del despliegue, posiblemente subestimen el costo total de la guerra.

Otra dificultad en la interpretación de las repercusiones de la exposición a la guerra sobre las tasas del trastorno psiquiátrico tiene que ver con el efecto de "guerrero saludable" (14). Se ha demostrado este fenómeno en muestras representativas, en las que quienes se despliegan son más resistentes y psicológicamente saludables antes del despliegue que los que no se despliegan (14). Estas diferencias dificultan más las comparaciones epidemiológicas de la prevalencia de trastornos entre grupos desplegados y no desplegados y la población, ya que estas diferencias de fondo ocultan los efectos perjudiciales de la guerra. El gradiente demostrado entre la intensidad y la duración de la exposición al combate y sus repercusiones adversas en la salud mental es el problema crítico.

LAS CONSECUENCIAS SOMÁTICAS Y BIOLÓGICAS DE LA EXPOSICIÓN A LA GUERRA

Los estudios subsiguientes al despliegue han resaltado la importancia de las manifestaciones somáticas de la ansiedad psicológica. Los veteranos a menudo temen que sus síntomas físicos sean indicativos de su exposición a toxinas ambientales

y se vuelven renuentes a aceptar que están relacionados con el traumatismo psicológico de la guerra. Se ha observado que el PTSD relacionado con la guerra aumenta el riesgo de una serie de enfermedades crónicas (15). Es importante que al parecer el estrés de la exposición al combate tenga un efecto directo sobre la presentación de enfermedades crónicas y la mortalidad, y que éste sea amplificado por la presentación de PTSD (16). Asimismo, ha habido un considerable interés en la morbilidad de la lesión cerebral traumática leve, lo mismo como un problema diferente que como un factor de riesgo para PTSD (17).

Se han utilizado diseños prospectivos para investigar los efectos neurobiológicos del combate y han demostrado cómo el estrés del combate percibido modifica el acoplamiento de la amígdala con los circuitos cingulados anterior dorsal e insular, los cuales están relacionados con la reactividad al temor y la autoconciencia somática (18). Asimismo, se han analizado las anomalías del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HPA), y los estudios demuestran que mayores cantidades de receptores de glucocorticoide antes del despliegue pronostican el riesgo de que se presenten síntomas de PTSD (18). Estos estudios han provocado un considerable interés en la posibilidad de desarrollar biomarcadores para PTSD y su capacidad para pronosticar el surgimiento de un trastorno a largo plazo (18).

También se ha demostrado que estos efectos duraderos de la guerra se transmiten entre las generaciones y la descendencia de sobrevivientes del Holocausto, a través de una mayor sensibilidad del receptor a glucocorticoide, un factor de riesgo para PTSD (19). De ahí que la guerra tenga una repercusión en la siguiente generación desde el punto de vista neurobiológico, y también a través de una alteración de la conducta de apego de quienes padecen PTSD (19).

CONCLUSIONES

Es muy importante documentar los costos psicológicos de la guerra ya que justifica poderosamente la necesidad de mejorar a nivel global los servicios de tratamiento para los veteranos y los civiles afectados por igual. El esfuerzo de investigación sustancial para estudiar las poblaciones de veteranos también ha contribuido ampliamente a la comprensión y la aceptación de los efectos del estrés traumático en la sociedad, y ha enfocado la atención en la necesidad de mejorar los servicios. Sin embargo, pese a los avances de la atención basada en evidencia, sigue habiendo una morbilidad sustancial, lo que resalta la necesidad de innovación en el tratamiento rehabilitador.

Los líderes políticos deben recordar estas consecuencias indelebles a largo plazo cuando consideren declarar la guerra. El método de prevención final es detener la guerra, una aspiración que trágicamente no concuerda con la naturaleza humana.

Bibliografía

1. Glass AJ. Mental health programs in the armed forces. In: Arieti S (ed). American handbook of psychiatry, 2nd ed. New York: Basic Books, 1974.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3rd ed. Washington: American Psychiatric Association, 1980.

3. Camp NM. The Vietnam War and the ethics of combat psychiatry. *Am J Psychiatry* 1993;150:1000-10.
4. Jones E, Palmer I, Wessely S. War pensions (1900-1945): changing models of psychological understanding. *Br J Psychiatry* 2002;180:374-9.
5. Dohrenwend BP, Turner JB, Turse NA et al. The psychological risks of Vietnam for US veterans: a revisit with new data and methods. *Science* 2006;313:979-82.
6. Tanielian TL, Jaycox L. Invisible wounds of war: psychological and cognitive injuries, their consequences, and services to assist recovery (Vol. I). Santa Monica: Rand Corporation, 2008.
7. Lifton RJ. *Witness to an extreme century: a memoir*. New York: Free Press, Simon and Schuster, 2011.
8. Maguen S, Lucenko BA, Reger MA et al. The impact of reported direct and indirect killing on mental health symptoms in Iraq war veterans. *J Trauma Stress* 2010;23:86-90.
9. MacManus D, Dean K, Jones M et al. Violent offending by UK military personnel deployed to Iraq and Afghanistan: a data linkage cohort study. *Lancet* 2013;381:907-17.
10. Institute of Medicine (US) Committee on Gulf War and Health. *Health effects of serving in the Gulf War, update 2009*. Gulf War and Health: Volume 8: Update of health effects of serving in the Gulf War. Washington: National Academies Press (US), 2010.
11. Solomon Z, Mikulincer M. Trajectories of PTSD: a 20-year longitudinal study. *Am J Psychiatry* 2006;163:659-66.
12. Sundin J, Herrell RK, Hoge CW et al. Mental health outcomes in US and UK military personnel returning from Iraq. *Br J Psychiatry* 2014;204:200-7.
13. Clarke PM, Gregory R, Salomon JA. Long-term disability associated with war-related experience among Vietnam veterans: retrospective cohort study. *Med Care* 2015;53:401-8.
14. Larson GE, Highfill-McRoy RM, Booth-Kewley S. Psychiatric diagnoses in historic and contemporary military cohorts: combat deployment and the healthy warrior effect. *Am J Epidemiol* 2008;167:1269-76.
15. McFarlane AC. The long-term costs of traumatic stress: intertwined physical and psychological consequences. *World Psychiatry* 2010;9:3-10.
16. Boscarino JA. Posttraumatic stress disorder and mortality among U.S. Army veterans 30 years after military service. *Ann Epidemiol* 2006;16:248-56.
17. Rosenfeld JV, McFarlane AC, Bragge P et al. Blast-related traumatic brain injury. *Lancet Neurol* 2013;12:882-93.
18. Vermetten E, Baker D, Yehuda R. New findings from prospective studies. *Psychoneuroendocrinology* 2015;51:441-3.
19. Yehuda R, Daskalakis NP, Lehrner A et al. Influences of maternal and paternal PTSD on epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor gene in Holocaust survivor offspring. *Am J Psychiatry* 2014;171:872-80.

DOI 10.1002/wps.20253

Tratamiento de Problemas Intensificado (PM+): una intervención psicológica transdiagnóstica de la WHO para problemas de salud mental comunes

KATIE S. DAWSON¹, RICHARD A. BRYANT¹, MELISSA HARPER^{2,3}, ALVIN KUOWEI TAY^{1,4}, ATIF RAHMAN⁵, ALISON SCHAFER⁶, MARK VAN OMMEREN²

¹University of New South Wales, Sydney, Australia; ²World Health Organization, Geneva, Switzerland; ³University of Geneva, Geneva, Switzerland; ⁴Psychiatry Research and Teaching Unit, Liverpool Hospital, Sydney, Australia; ⁵University of Liverpool, Liverpool, UK; ⁶World Vision Australia/International

Los trastornos mentales son factores importantes que contribuyen a la morbilidad global de las enfermedades (1). Aunque se presentan en todos los niveles de posición socioeconómica, la mayoría de las poblaciones en los países con bajos y medianos ingresos (LMIC) no tienen acceso a intervenciones psicológicas y farmacológicas (2). Los obstáculos clave para la aplicación sostenible de terapias psicológicas en los LMIC comprenden la financiación y la infraestructura limitadas de la salud mental, la escasez crónica de profesionales de la salud mental, la falta de tratamientos adaptados al contexto local y las dificultades inherentes a la formación y supervisión. La implementación de intervenciones psicológicas de baja intensidad por paraprofesionales capacitados es una posible solución a este problema (3,4), el cual está recibiendo atención importante de parte de los programas de investigación globales sobre la salud mental (por ejemplo, 5).

Una serie de intervenciones de baja intensidad ha demostrado ventajas clínicas y utilidad en contextos con altos ingresos. Por ejemplo, los análisis iniciales del programa Mejora del Acceso a las Psicoterapias (IAPT, 6) del Reino Unido revelaron una reducción sustancial de la depresión y la ansiedad en personas que acudieron por lo menos a dos sesiones de intervenciones con baja intensidad. Asimismo, un metanálisis reciente cuestionó las nociones habituales y brindó apoyo a las intervenciones de baja intensidad como un tratamiento eficaz incluso en individuos con síntomas de depresión grave (7).

Se está acumulando la evidencia en torno a la aplicabilidad de las intervenciones psicológicas por no especialistas en los LMIC (8,9). Por ejemplo, se ha demostrado el seguimiento a seis meses que la psicoterapia interpersonal de grupo facilitada por paraprofesionales locales en regiones rurales de Uganda en adultos deprimidos es eficaz en comparación con el tratamiento habitual (10). En la zona rural de Pakistán, Rahman et al (11) determinaron que los profesionales clínicos de las poblaciones locales podían aplicar con eficacia una intervención cognitivo-conductual adaptada a la localidad para los casos de depresión perinatal. Las madres que recibieron el tratamiento mostraron una mejora clínica importante en los síntomas de depresión, demostraron menos discapacidad y mejor funcionamiento global y social. Por último, una intervención transdiagnóstica comparativamente más intensiva, el Enfoque de Tratamiento de Elementos Comunes (CETA), ha mostrado resultados promisorios para el tratamiento de los síntomas de depresión,

ansiedad y estrés postraumático en refugiados birmanos, cuando es aplicada por paraprofesionales (12).

Para llenar el vacío entre las necesidades de salud mental y el acceso a la atención de calidad, y extender la investigación actual sobre las intervenciones de baja intensidad en los LMIC, la Organización Mundial de la Salud (WHO) -como parte de su Programa de Acción para la Brecha en Salud Mental (MHGAP)- ha comenzado a desarrollar y evaluar intervenciones psicológicas de baja intensidad. El estudio actual se enfoca en una de estas intervenciones, denominada Tratamiento de Problemas Intensificado (PM+).

FUNDAMENTOS TERAPÉUTICOS PARA EL PM+

El PM+ está dirigido a adultos que sufren síntomas de problemas de salud mental comunes (por ejemplo, depresión, ansiedad, estrés o duelo), así como problemas prácticos auto-identificados (por ejemplo, desempleo, conflicto interpersonal). No es adecuado para las personas que presentan problemas de salud mental graves (por ejemplo, los que presentan psicosis o un riesgo inminente de suicidio).

Una de las características que fundamentan el PM+ es el apego a un método transdiagnóstico. Los tratamientos transdiagnósticos son "los que aplican los mismos principios subyacentes a los trastornos mentales, sin adaptar el protocolo a diagnósticos específicos" (13). Este enfoque puede ser muy útil en virtud de que la mayoría de las personas presentan trastornos concomitantes. Abordar múltiples problemas a la vez a través de mecanismos emocionales compartidos es más eficiente (14).

Se ha desarrollado un impulso considerable en países con altos ingresos para el empleo de tratamientos transdiagnósticos y la evidencia inicial apunta hacia su eficacia en el alivio de problemas de salud mental comunes (15). Una ventaja clave de estos enfoques para los LMIC es que reducen la necesidad y la dificultad de establecer el diagnóstico diferencial y aprender múltiples manuales de tratamiento para los trastornos diferentes (16).

Como un reflejo de este enfoque terapéutico, el PM+ ha integrado las técnicas de solución de problemas y de tratamientos de la conducta que demuestran susceptibilidad de abordarse con tratamiento de baja intensidad y a la vez buscan conservar la base de evidencia sólida (3,17). Después del análisis por 24 expertos internacionales, se incluyeron en el manual cuatro

estrategias terapéuticas (descritas más adelante). Se puso gran énfasis en las técnicas conductuales (por contraposición a las cognitivas), ya que éstas posiblemente serían más fáciles de aprender por los individuos y colaboradores legos.

DESCRIPCIÓN DEL PM+

El nombre "tratamiento de problemas intensificado" (PM+) pretende reflejar los objetivos terapéuticos de la intervención: mejorar el tratamiento de los problemas prácticos (por ejemplo, desempleo, conflicto interpersonal) y problemas de salud mental comunes concomitantes. El término "tratamiento de problemas" se utiliza mejor que el de "solución de problemas" para resaltar que muchos problemas prácticos que tienen las personas que viven en adversidad no necesariamente se pueden resolver. El término "intensificado" se refiere a las estrategias conductuales basadas en evidencia que intensifican la capacidad de una persona para manejar en forma adaptativa los problemas emocionales.

En el PM+, se ve a los sujetos en forma individual directamente durante cinco sesiones semanales, con la ayuda de un lego. La duración de las sesiones es de 90 minutos, para permitir el tiempo adecuado para la explicación de una estrategia y la aplicación a los problemas identificados del individuo. La práctica independiente de las estrategias entre las sesiones se fomenta y se analiza en sesiones subsiguientes y, por tanto, se intensifica el aprendizaje a través de la repetición.

Además de las cuatro estrategias centrales, el PM+ comprende un componente de psicoeducación, aplicado en la sesión uno. A los individuos se les alecciona en torno a reacciones comunes a la adversidad y reciben un panorama general y fundamentación de la intervención. Se incluye un componente de entrevista motivacional breve para mejorar el compromiso de una persona a participar activamente en el PM+.

ESTRATEGIAS CENTRALES DEL PM+

Control del estrés

Los colaboradores legos introducen una simple estrategia de control del estrés en la sesión uno, para optimizar el dominio inicial del estrés y los síntomas de ansiedad y también para facilitar la relajación. Se ha identificado el control del estrés como una estrategia eficaz en el tratamiento del trastorno por estrés postraumático y la depresión, aunque es menos eficaz que las estrategias de intervención de gran intensidad, por ejemplo, la psicoterapia cognitiva conductual (18-21). Dentro del PM+ se enseña la respiración lenta, dada su facilidad de aprendizaje, posibilidad de ser aceptable en diferentes contextos culturales y el potencial de aplicarse de una manera breve.

Manejo de los problemas

A partir de la sesión dos, se les enseña a las personas destrezas básicas para ayudarlas a resolver los problemas prácticos. En PM+, esta estrategia extiende el formato de solución de problemas de seis pasos habitual (22) para emular el enfoque de resolu-

ción de problemas de Bowen et al (23). Comprende clasificar los problemas como solucionables, no solucionables y no importantes, antes de seleccionar un problema elegido como objetivo. Este espacio tiene como objeto apoyar a los individuos a asumir el control de sus problemas, al determinar lo que es importante para ellos e invertir únicamente en los problemas que consideran significativos en sus vidas. Se ha demostrado que este enfoque tiene resultados promisorios en estudios aleatorizados controlados que se han realizado en países con altos ingresos (24) y también en un estudio preliminar sudafricano (8).

Avance y actividades

Esta estrategia de activación de la conducta tiene como propósito incrementar la oportunidad para el reforzamiento positivo del entorno y abordar directamente la inercia, una característica distintiva de la depresión (25,26). Múltiples estudios han demostrado que la activación conductual es un medio eficaz para reducir el ánimo deprimido (27). En PM+, se alienta a los individuos para que reanuden gradualmente actividades placenteras y orientadas a tareas, a fin de mejorar el estado de ánimo y la funcionalidad. Esta estrategia se introduce en la segunda sesión.

Fortalecimiento del apoyo social

Una estrategia distintiva para promover el apoyo social se retuvo en el manual de intervención final. Tiene como propósito optimizar la capacidad de una persona de volverse a involucrar en la comunidad, conseguir apoyo (por ejemplo, emocional, práctico) de otros o de organismos específicos y de brindarse apoyo ella misma. Hacia el final de la sesión tres, el individuo posiblemente ha logrado un punto de control personal y dominio en relación con sus síntomas, de manera que se considera el fortalecimiento de su apoyo social. Se ha demostrado que el apoyo social percibido es un concepto robusto asociado a un mejor resultado psicológico en diversas poblaciones, incluidas las expuestas a sucesos traumáticos (28-30).

PREVENCIÓN DE RECAÍDAS

El aleccionamiento para la prevención de las recaídas se aborda en la sesión final. Esto implica identificar signos de advertencia de recaída personales, evaluar con suavidad el conocimiento de las estrategias por las personas, lo que comprende cómo aplicarlas mejor para tratar problemas específicos e identificar metas futuras.

ADAPTACIÓN AL GRUPO

Para mejorar la rentabilidad y la accesibilidad, recientemente se ha adaptado el PM+ para aplicarse a un contexto de grupo (si se está planificando el desarrollo y las pruebas en formato electrónico). Todos los componentes del tratamiento central, contenido de las sesiones y frecuencia, se han retenido en la versión para grupo. Sin embargo, las sesiones de tratamiento

durante tres horas, para adaptarse a la dinámica singular de aplicar una intervención a un grupo (por ejemplo, discusiones de grupo) e incluir rituales y descansos del grupo. Se ha recomendado un cociente de no más de un facilitador por ocho participantes. Se espera que los facilitadores tengan un perfil similar al de los legos colaboradores individuales que aplican PM+ (antes descrito) y que reciban un breve curso de aleccionamiento para PM+ específico de grupo. Esta variación de la intervención en la actualidad se está evaluando en las regiones rurales de Pakistán.

¿QUIÉN PROPORCIONA PM+?

Al mantener un enfoque de variación de las tareas, PM+ pretende ser aplicado por colaboradores del lego que han completado por lo menos la secundaria pero sin capacitación previa en salud mental. Existen algunas discrepancias en la literatura con respecto a la duración de la capacitación del colaborador lego. Aunque algunas intervenciones han adoptado programas de capacitación más prolongados, como seis semanas (31) y dos meses (32), la mayor parte de los estudios de esta naturaleza han demostrado resultados eficaces después de una a cuatro semanas de capacitación (por ejemplo, 33-37). Los periodos de capacitación más breves son más factibles en muchas poblaciones con restricciones relacionadas con recursos y tiempo.

En consecuencia, el PM+ hasta el momento implementa un programa de capacitación de ocho días, seguido de un periodo de dos a tres semanas de práctica en campo con supervisión semanal continuada. La supervisión es conducida por profesionales de la salud mental capacitados que han recibido formación en PM+ y que tienen experiencia en su aplicación.

¿ES EL PM+ ADAPTABLE A LOS DIFERENTES CONTEXTOS?

Se desarrollan muchas intervenciones psicológicas para aplicar en países con altos ingresos y la aceptabilidad sociocultural es un obstáculo crítico para mejorar el acceso al tratamiento eficaz en los LMIC. Chowdhary et al (38) han identificado componentes clave que precisan adaptación en diferentes culturas (por ejemplo, lenguaje, contenido, uso de modismos locales de ansiedad y metáforas) en los cuales se ha tratado de mantener el PM+.

Las adaptaciones socioculturales del PM+ a contextos locales a través de estudios formativos son alentadas antes de la implementación de la intervención. Se han llevado a cabo tales estudios en Pakistán y Kenia, confirmando que el PM+ puede proporcionar una plantilla que es adaptable a diversos contextos.

CONCLUSIONES

La Organización Mundial de la Salud y sus asociados han producido una intervención de baja intensidad dirigida a reducir los síntomas de trastornos mentales comunes en personas que viven en comunidades afectadas por la adversidad, sean contextos humanitarios o contextos urbanos con bajos ingresos

expuestos a la violencia en la población. Se ha desarrollado PM+ en respuesta a la necesidad urgente de intervenciones sostenibles pero basadas en evidencia que son accesibles a los países con bajos ingresos. De manera específica e importante, está concebido para que lo aplique el colaborador lego sin capacitación formal en salud mental, lo que representa una intervención psicológica factible para contextos en los que se cuenta con escasos especialistas.

Es de esperar que los estudios aleatorizados controlados que se están realizando demuestren que esta intervención simple puede proporcionar una atención eficaz a los adultos con problemas de salud mental comunes, en comunidades expuestas a la adversidad en los países con bajos y medianos ingresos.

Agradecimientos

El Alto Comisionado para los Refugiados en las Naciones Unidas financió la fase de conceptualización del PM+. Las opiniones expresadas en este artículo son de los autores y no necesariamente representan las decisiones, políticas o puntos de vista de la Organización Mundial de la Salud.

Bibliografía

1. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE et al. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. *PLoS Med* 2013;10:e1001547.
2. World Health Organization. Task shifting: rational redistribution of tasks among health workforce teams: global recommendations and guidelines. Geneva: World Health Organization, 2008.
3. Bennett-Levy J, Richards D, Farrand P et al. Oxford guide to low intensity CBT interventions. Oxford:OxfordUniversity Press, 2010.
4. Patel V, Chowdhary N, Rahman A et al. Improving access to psychological treatment: lessons from developing countries. *Behav Res Ther* 2011;49:523-8.
5. Collins PY, Patel V, Joestl SS et al. Grand challenges in global mental health. *Nature* 2011;475:27-30.
6. Clark DM. Implementing NICE guidelines for the psychological treatment of depression and anxiety disorders: the IAPT experience. *Int Rev Psychiatry* 2011;23:318-27.
7. Bower P, Kontopantelis E, Sutton A et al. Influence of initial severity of depression on effectiveness of low intensity interventions: meta-analysis of individual patient data. *BMJ* 2013;346:1-11.
8. van't Hof E, Stein DJ, Marks I et al. The effectiveness of problem solving therapy in deprived South African communities: results from a pilot study. *BMC Psychiatry* 2011;11:156-64.
9. Wiley-Exley E. Evaluations of community health care in low and middle income countries: a 10 year review of the literature. *Soc Sci Med* 2007;64:1231-41.
10. Bass J, Neugebauer R, Clougherty KF et al. Group interpersonal psychotherapy for depression in rural Uganda: 6-month outcomes: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2006;188:567-73.
11. Rahman A, Malik A, Sikander S et al. Cognitive Behaviour Therapy-based intervention by community health workers for mothers with depression and their infants in rural Pakistan: a cluster-randomised trial. *Lancet* 2008;372:902-9.
12. Bolton P, Lee C, Haroz EE et al. A transdiagnostic community-based mental health treatment for comorbid disorders: development and outcomes of a randomized controlled trial among Burmese refugees in Thailand. *PLoS Med* 2014;11:e1001757.

13. McEnvoy PM, Nathan P, Norton PJ. Efficacy of transdiagnostic treatments: a review of published outcome studies and future research directions. *J Cogn Psychother* 2009;23:20-33.
14. Wilamowska ZA, Thompson-Hollands J, Fairholme CP et al. Conceptual background, development, and preliminary data from the unified protocol for transdiagnostic treatment of emotional disorders. *Depress Anxiety* 2010;27:882-90.
15. Bullis JR, Fortune MR, Farchione TJ et al. A preliminary investigation of the long-term outcome of the Unified Protocol for Transdiagnostic Treatment of Emotional Disorders. *Compr Psychiatry* 2014;55:1920-7.
16. Murray LK, Dorsey S, Haroz EE et al. A common elements treatment approach for adult mental health problems in low- and middle-income countries. *Cogn Behav Pract* 2014;21:111-23.
17. Barlow DH, Allen LB, Choate ML. Toward a unified treatment for emotional disorders. *Behav Ther* 2004;35:205-30.
18. Bisson J, Andrew M. Psychological treatment of post-traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3: CD003388.
19. Dua T, Barbui C, Clark N et al. Evidence-based guidelines for mental, neurological, and substance use disorders in low- and middle-income countries: summary of WHO recommendations. *PLoS Med* 2011;8:1-11.
20. Jorm AF, Morgan AJ, Hetrick SE. Relaxation for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;4:CD007142.
21. Tol WA, Barbui C, van Ommeren M. Management of acute stress symptoms, PTSD, and bereavement: recommendations from the WHO Guideline Development Group for Conditions Specifically Related to Stress. *JAMA* 2013;310:477-8.
22. D'Zurilla TJ, Goldfried MR. Problem solving and behavior modification. *J Abnorm Psychol* 1971;78:107-26.
23. Bowen D, Scogin F, Lyrene B. The efficacy of self-examination therapy and cognitive bibliotherapy in the treatment of mild to moderate depression. *Psychother Res* 1995;5:131-40.
24. Cuijpers P, van Straten A, Warmerdam L. Problem solving therapies for depression: a meta-analysis. *Eur Psychiatry* 2007;22:9-15.
25. Ferster CB. A functional analysis of depression. *Am Psychol* 1973;28:857-70.
26. Lewinsohn PM. A behavioral approach to depression. In: Freidman RJ, Katz M (eds). *The psychology of depression: contemporary theory and research*. Oxford: Wiley, 1974:157-78.
27. Cuijpers P, van Straten A, Warmerdam L. Behavioral activation treatments of depression: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2007; 27:318-26.
28. Brewin CR, Andrews B, Valentine JD. Meta-analysis of risk factors for posttraumatic stress disorder in trauma-exposed adults. *J Consult Clin Psychol* 2000;68:748-66.
29. Lowe SR, Rhodes JE. Trajectories of psychological distress among low-income, female survivors of Hurricane Katrina. *Am J Orthopsychiatry* 2013;83:398-412.
30. Schweitzer R, Melville F, Steel Z et al. Trauma, post-migration living difficulties, and social support as predictors of psychological adjustment in resettled Sudanese refugees. *Aust N Zeal J Psychiatry* 2006;40:179-88.
31. Neuner F, Onyut PL, Ertl V et al. Treatment of posttraumatic stress disorder by trained lay counselors in an African refugee settlement: a randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 2008;76:686-94.
32. Patel V, Weiss HA, Chowdhary N et al. Effectiveness of an intervention led by lay health counselors for depressive and anxiety disorders in primary care in Goa, India (MANAS): a cluster randomized controlled trial. *Lancet* 2010;376:2086-95.
33. Ali BS, Rahbar MH, Naeem S et al. The effectiveness of counselling on anxiety and depression by minimally trained counselors: a randomized controlled trial. *Am J Psychother* 2003;57: 324-36.
34. Araya R, Rojas G, Fritsch R et al. Treating depression in primary care among low-income women in Santiago, Chile: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:995-1000.
35. Bolton P, Bass J, Neugebauer R et al. Group interpersonal psychotherapy for depression in rural Uganda: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;289:3117-24.
36. Bolton P, Bass J, Betancourt T et al. Interventions for depression symptoms amongst adolescent survivors of war and displacement in northern Uganda: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298:519-28.
37. Chibanda D, Mesu P, Kajawu L et al. Problem-solving therapy for depression and common mental disorders in Zimbabwe: piloting a task-shifting primary mental health care intervention in a population with a high prevalence of people living with HIV. *BioMed Central Public Health* 2011;11:1-10.
38. Chowdhary N, Jotheeswaran AT, Nadkarni A et al. The methods and outcomes of cultural adaptations of psychological treatments for depressive disorders: a systematic review. *Psychol Med* 2014; 44:1131-46.

DOI 10.1002/wps.20255

Transición de los servicios de salud mental de la infancia a la edad adulta: necesidades, obstáculos, experiencias y nuevos modelos de atención

SWARAN P. SINGH, HELENA TUOMAINEN

Division of Mental Health and Wellbeing, Warwick Medical School, University of Warwick, Warwick, UK

La transición de la atención desde la niñez hasta la edad adulta es una experiencia común para personas de corta edad que tienen problemas de salud persistentes y que llegan al límite de edad entre los servicios. La transición es diferente al traslado (1), ya que es más que un suceso administrativo definido. Una buena transición debiera ser un proceso coordinado, intencional, planificado y centrado en el paciente que garantice la continuidad de la atención, optimice la salud, minimice los efectos adversos y se asegure de que la persona de corta edad logre su máximo potencial. Comienza con la preparación de un usuario de servicio para abandonar el ámbito de la atención a la salud centrada en el niño y termina cuando la persona es recibida y adecuadamente enlazada al profesional clínico para adultos (2).

En los trastornos físicos, la transición se convirtió en una prioridad clínica y de investigación a medida que un número creciente de personas de corta edad con trastornos que anteriormente eran potencialmente letales sobrevivían a la edad adulta y necesitaban de la atención continuada. Los análisis sistemáticos y descriptivos sobre fibrosis quística (3), hemofilia (4), diabetes (5), cardiopatía congénita (6), cáncer (7), parálisis cerebral y espina bífida (8), así como cuidados paliativos (9), han identificado una transición como un periodo de riesgo para el desanclaje y el deterioro, pero también una oportunidad terapéutica para garantizar resultados satisfactorios a una edad adulta.

Se han intentado tres amplias categorías de intervenciones: las dirigidas al paciente (programas educativos, aleccionamiento en destrezas); las dirigidas al personal (llamados coordinadores de transición, clínicas conjuntas dirigidas por médicos pediatras y de adultos); y cambios en la prestación de servicios (clínicas para adultos jóvenes por separado, apoyo telefónico en horas no hábiles, seguimiento intensificado) (10). Sin embargo, la evaluación clínica y de costos de tales programas de transición es incongruente y no hay medidas de desenlaces relacionados con la transición que sean rigurosas y estén validadas (11).

TRANSICIÓN EN LA SALUD MENTAL

La transición en la salud mental al parecer es igualmente si no es que más problemática que en los contextos de atención física. La transición suave desde los servicios de salud mental en la infancia y la adolescencia (CAMHS) a los servicios de salud mental para el adulto (AMHS) no es la norma; más bien, las personas de corta edad con problemas de salud mental a

menudo no reciben el apoyo profesional o la remisión a un servicio para adultos (1,12). Como alternativa, pueden ser referidos, pero los servicios para adultos no están bien equipados para satisfacer sus necesidades (13).

Estudios del Reino Unido y Estados Unidos muestran que la utilización de servicios de salud mental disminuye drásticamente cuando las personas de corta edad alcanzan los 16 años de edad (en un 24% y un 45%, respectivamente) y aún más a la edad de 18 (más del 60% en el Reino Unido) (14,15). Si bien las personas de corta edad con trastornos mentales graves como psicosis tienen más probabilidades de ser transferidas a servicios para adultos, las que tienen trastornos del neurodesarrollo, emocionales/neuróticos y de la personalidad tienen muchas menos probabilidades de cruzar los límites, y tienen dificultades en la transición más acentuada (15).

En el Reino Unido, solo un 15% de las personas de corta edad con trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD) pasan por una transición (16); la cifra para Irlanda es del 7% (17). En Estados Unidos, está el problema adicional de la falta o variabilidad de la cobertura de salud para el ADHD (18). Los servicios para ADHD en el adulto son escasos o inexistentes y muchos profesionales se muestran escépticos sobre la existencia del ADHD en la edad adulta (19).

Un grupo muy vulnerable está representado por las personas jóvenes atendidas en el sistema de atención al público, quienes tienen menos probabilidades de recibir el apoyo de la familia pero que presentan problemas de salud mental y sociales significativos, entre ellos, un mayor riesgo de autodaño y suicidio, un logro educativo más deficiente y un mayor riesgo de desempleo, desamparo y encarcelamiento (20). Las estructuras laberínticas de los servicios y la interfaz significan que las necesidades de salud mental complejas de quienes abandonan la atención permanecen sin cumplirse a medida que caen en la brecha de la atención (21) o se separan de los servicios (22) lo que incrementa su utilización de la atención para crisis (23) y tarde o temprano conduce a desenlaces deficientes.

NECESIDADES DE SALUD MENTAL Y PREFERENCIAS DE NIÑOS Y ADOLESCENTES

Algunos hallazgos clave en años recientes han modificado nuestra comprensión de la fisiopatología del desarrollo y la edad de inicio de los trastornos mentales. Los estudios epidemiológicos longitudinales a gran escala han confirmado la continuidad de la psicopatología en la infancia hacia la edad adul-

ta, lo que comprende tanto la continuidad homotípica (un trastorno que se manifiesta de la misma manera en el tiempo) como la comorbilidad secuencial (24). Nuestra comprensión de las diferentes trayectorias del desarrollo del mismo trastorno ha mejorado; sabemos que los trastornos de inicio en la edad juvenil tienen un pronóstico más desfavorable en la vida adulta (25) y que la comorbilidad secuencial puede deberse a una diátesis fundamental compartida (26).

La Replicación de la Encuesta Nacional de Comorbilidad de Estados Unidos ha modificado radicalmente nuestra comprensión de la edad de inicio de diferentes trastornos mentales (27). Esta extensa serie de datos permitió a los autores explorar la prevalencia de problemas de salud mental y también determinar la edad de inicio para cada trastorno reconocido (DSM-IV). En general, la mitad de todos los casos en el curso de la vida comenzaron hacia los 14 años de edad, tres cuartas partes hacia los 24 años y los inicios a una mayor edad por lo general son trastornos concomitantes. El peso de la evidencia es tal que los trastornos de la salud mental en la edad adulta ahora se están reconceptuando como “extensión de trastornos juveniles” (28).

Los estudios en los países desarrollados muestran que los niños y los adolescentes no se adaptan bien a los servicios para adultos (29). Las personas de corta edad pueden no estar conscientes de lo que se dispone o refrenarse de buscar ayuda a causa del estigma y de las creencias inútiles en torno a la autonomía (30). Su presentación clínica fluctuante con múltiples trastornos concomitantes puede no cumplir criterios estrictos para los servicios extendidos y difíciles. Pueden afrontar una enorme serie de transiciones del desarrollo y de situaciones que acompañan a las transiciones en la atención a la salud, como cambios en el alojamiento y las relaciones, el obtener mayor independencia y el desplazarse a los roles del adulto (15,31).

A los progenitores y a las personas de corta edad les resultan los servicios muy inútiles durante el periodo de transición (30,32). Las personas de corta edad no se sienten adecuadamente preparadas o respaldadas durante la transición, carecen de comprensión de los servicios para los adultos, se sienten inseguras ante la pérdida de lo familiar y el temor a lo no conocido, y tanto las personas de corta edad como sus familias consideran que no se toma en cuenta su opinión durante el proceso de transición (15, 31,33). La transición brusca y no planeada se ha vinculado a “tener que salirse de la casa debido a una inundación” más que a un proceso planificado determinado por elección, consejos apropiados y toma de decisiones informada (34). La separación actual entre niño y adulto en los servicios de salud mental, en consecuencia, crea debilidades en la vía asistencial donde debiera ser más sólida (35) y es una importante “deficiencia de diseño” en la configuración actual (29).

BARRERAS EN LA INTERFAZ CAMHS-AMHS

Históricamente, los servicios de psiquiatría para niños y adultos se han desarrollado bajo diferentes necesidades y diferencias sociales (36). En Estados Unidos, la psiquiatría infantil data sus inicios de 1899, con el establecimiento del primer Tribunal Juvenil en Chicago, cuando un grupo de mujeres influyentes y socialmente involucradas comenzaron campañas para comprender mejor y atender mejor la delincuencia juvenil (37). La influencia de psicoanalistas de la infancia como A. Freud,

H. Hug-Hellmuth y M. Klein garantizó que la psiquiatría infantil tuviese sus raíces ideológicas y conceptuales firmemente asentadas en la familia, la comunidad y la sociedad más que en un paradigma biológico o diagnóstico.

En las décadas subsiguientes, psicólogos conductuales y educativos, psiquiatras, criminólogos, pediatras, neurólogos y trabajadoras sociales, a menudo con conceptos muy diversos sobre las causas y el tratamiento de los trastornos mentales en la infancia, contribuyeron al desarrollo de la psiquiatría infantil. A diferencia de la psiquiatría en el adulto que se enfoca en la psicopatología individual y el tratamiento dirigido al diagnóstico, la psiquiatría infantil reconoció en una etapa temprana las influencias más amplias de la familia y los procesos interpersonales tanto en la génesis como en el tratamiento de los trastornos mentales de la infancia.

Con el tiempo, los servicios para niños y adolescentes han desarrollado una cultura, una organización y modelos de funcionamiento muy diferentes de la atención al adulto, y estas diferencias preexistentes se acentuaron en los límites de la transición (15). Una gama de obstáculos dificulta la comunicación y la colaboración en la interfaz de CAMHS y AMHS (38,39). Las estructuras de financiación y de gobierno separadas dan lugar a sistemas diferentes con límites rígidos y una falta de comprensión de los servicios a través de la división (40). Las diferencias legales, logísticas y clínicas, en combinación con las limitantes de tiempo y recursos, evitan que los servicios funcionen en conjunto para brindar una atención paralela, con inquietudes específicas con respecto a dónde radica la responsabilidad de la atención clínica (31,36).

Esta falta de experiencia de trabajo en conjunto contribuye a la comprensión limitada de lo que es necesario, lo que es de esperar y el propósito de la atención transicional satisfactoria (38). Algunos obstáculos tienen que ver con los usuarios y quienes los atienden. Muchas personas de corta edad y sus familias rechazan la remisión a servicios para adultos a consecuencia del estigma y la percepción errónea. Todos estos obstáculos contribuyen a una falta de remisiones pese a las necesidades de atención persistentes, deserciones de personas de corta edad a través de la brecha de atención y una experiencia deficiente en la atención para aquellos que logran pasar al otro lado (15,31).

NUEVOS MODELOS DE ATENCIÓN

Aunque se han identificado los obstáculos para una transición satisfactoria, se han realizado pocas evaluaciones para mejorar tal transición (41). En los análisis sistemáticos se ha identificado un pequeño número de intervenciones que facilitan la transición, pero la evidencia está basada en estudios retrospectivos, no aleatorios, a pequeña escala, a menudo sin un grupo de comparación (39).

Un estudio internacional reciente de Delphi identificó seis elementos esenciales de un programa de transición satisfactorio: a) aseguramiento de una coordinación adecuada (como la sincronización del traslado, la comunicación, el seguimiento, el permanecer disponible como interconsultor, etc.) entre los profesionales pediátricos y para adultos; b) iniciar la planificación de la transición a una edad temprana (por lo menos un año antes del límite de la transferencia); c) comentar con el paciente y su familia sobre el autocontrol; d) incluir los puntos de vista

y las preferencias de la persona de corta edad en la planificación de la transición; e) si es apropiado desde el punto de vista del desarrollo, ver al adolescente solo por lo menos durante parte de la interconsulta y f) identificar a un profesional clínico adulto que esté dispuesto a asumir la atención del paciente de corta edad antes de la transferencia (42).

En la población que se va atender, los servicios de apoyo a la transición que proporcionan aleccionamiento y favorecen la independencia y la autoinsuficiencia se han intentado, pero la evidencia sigue siendo equívoca y los estudios adolecen de las mismas limitaciones metodológicas que las identificadas en otros análisis (43).

La identificación de lo que es necesario al parecer es mucho más fácil que realmente proporcionarlo. En el ejercicio clínico actual, no hay consenso con respecto a quién se puede dar de alta al llegar a los límites tradicionales, quién debiera recibir atención transicional, cómo se debiera aplicar esta atención, cuáles resultados se debieran medir, cuáles son los resultados en los que quedan dentro de la brecha de atención y cuáles son los costos individuales, organizativos y sociales de una transición deficiente, inadecuada o inapropiada.

La evidencia reciente que confirma que el tratamiento en las etapas iniciales de un trastorno posiblemente sea una estrategia clínica y rentable para reducir la morbilidad de la enfermedad a largo plazo han llevado a argumentaciones muy rotundas de que se debiera aplicar el paradigma de la intervención temprana a todos los trastornos de inicio durante la infancia y la adolescencia (44). Y en vez de arreglar “el puente roto” entre los dos modelos de atención, ninguno de los cuales sirve bien a las personas de corta edad, debiera haber una nueva concepción radical con una nueva vía suave dentro de un modelo especializado libre de estigma y fácilmente accesible a los niños y adolescentes.

Varios de estos modelos han surgido en Australia, Reino Unido, Irlanda, Singapur y Dinamarca, y se han propuesto otros nuevos en Canadá, Estados Unidos e Israel (29). Si bien algunos podrían aducir que tener un servicio de 0 a 25, según se planeó en Birmingham, Reino Unido (<http://forwardthinkingbirmingham.org.uk>) simplemente cambia el límite de la transición a los 25, la nueva vía será robusta en el periodo de máximo riesgo tanto en la discontinuidad de la atención en los trastornos de inicio temprano como de la incidencia máxima de trastornos mentales emergentes.

Mientras tanto, continúa la búsqueda de modelos de transición satisfactorios. MILESTONE es un proyecto de transición financiado por la Unión Europea (EU) (www.milestone-transitionstudy.eu) que tiene como propósito delimitar la interfaz entre niño y adulto y que incluye políticas, estructura y organización de los servicios y aleccionamiento relacionado con la transición en la atención a la salud mental en Europa; identificar a una cohorte prospectiva extensa (N = 1000) de pacientes en edad de transición en ocho países de la Unión Europea y efectuar el seguimiento de su evolución a través del límite de la transición; evaluar de manera contundente la eficacia clínica y la rentabilidad de un modelo de transición con contención de costos para mejorar los resultados en la salud y sociales utilizando un diseño aleatorizado de conglomerado; y crear directrices para formación, comisión y políticas a fin de mejorar la atención transicional en toda la Unión Europea.

CONCLUSIONES

Las personas de corta edad que reciben atención de los servicios de salud mental para niños tienen un alto riesgo de caer en la brecha de servicios entre niños y adultos al pasar por el límite de la transición entre los servicios; o experimentan una atención deficiente, lo que da por resultado un alto riesgo de separación entre los servicios que los atienden e interrupción de la atención. El límite de transición abarca el periodo de riesgo máximo para el surgimiento de trastornos mentales graves y, por tanto, el enfocarse en la atención transicional tiene el potencial de transformar el pronóstico en la salud mental de los niños y los adolescentes.

Necesitamos con urgencia desarrollar e implementar modelos de servicio reformados ideados específicamente para satisfacer las necesidades singulares de adolescentes y adultos jóvenes, que estén basados en las necesidades y las preferencias más que estrictamente alineados a la cronología y a los límites diagnósticos rígidos, y que proporcionen intervenciones basadas en evidencia de gran calidad que favorezcan el bienestar, la autosuficiencia, la autonomía y la realización. Nuestros niños no merecen nada menos.

Bibliografía

1. Paul M, Ford T, Kramer T et al. Transfers and transitions between child and adult mental health services. *Br J Psychiatry* 2013; 202 (Suppl. 54):s36-40.
2. Coleman EA, Berenson RA. Lost in transition: challenges and opportunities for improving the quality of transition of care. *Ann Intern Med* 2004;141:533-6.
3. Tuchman LK, Schwartz LA, Sawicki GS et al. Cystic fibrosis and transition to adult medical care. *Pediatrics* 2010;125:566-73.
4. Breakey VR, Blanchette VS, Bolton-Maggs PHB. Towards comprehensive care in transition for young people with haemophilia. *Haemophilia* 2010;16:848-57.
5. Nakhla M, Daneman D, Frank M et al. Translating transition: a critical review of the diabetes literature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008;21:507-16.
6. Dearani JA, Connolly HM, Martinez R et al. Caring for adults with congenital cardiac disease: successes and challenges for 2007 and beyond. *Cardiol Young* 2007;17:87-96.
7. Freyer DR. Transition of care for young adult survivors of childhood and adolescent cancer: rationale and approaches. *J Clin Oncol* 2010;28:4810-8.
8. Binks JA, Barden WS, Burke TA et al. What do we really know about the transition to adult-centered health care? A focus on cerebral palsy and spina bifida. *Arch Phys Med Rehabil* 2007;88: 1064-73.
9. Doug M, Adi Y, Williams J et al. Transition to adult services for children and young people with palliative care needs: a systematic review. *Arch Dis Child* 2011;96:78-84.
10. Crowley R, Wolfe I, Lock K et al. Improving the transition between paediatric and adult healthcare: a systematic review. *Arch Dis Child* 2011;96:548-53.
11. Prior M, McManus M, White P et al. Measuring the “triple aim” in transition care: a systematic review. *Pediatrics* 2014;134:E1648- 61.
12. Singh SP. Transition of care from child to adult mental healthservices: the great divide. *Curr Opin Psychiatry* 2009;22:386-90.
13. Dimitropoulos G, Tran AF, Agarwal P et al. Challenges in making the transition between pediatric and adult eating disorder programs: a qualitative study from the perspective of service providers. *Eating Disorders* 2013;21:1-15.

14. Pottick KJ, Bilder S, Vander Stoep A et al. US patterns of mental health service utilization for transition-age youth and young adults. *J Behav Health Serv Res* 2008;35:373-89.
15. Singh SP, Paul M, Ford T et al. Process, outcome and experience of transition from child to adult mental healthcare: multiperspective study. *Br J Psychiatry* 2010;197:305-12.
16. Ogundele M, Omenaka I. An audit of transitional care for adolescents with ADHD in a North West England district. *Arch Dis Child* 2012;97(Suppl. 1):A129.
17. McNicholas F, Adamson M, McNamara N et al. Who is in the transition gap? Transition from CAMHS to AMHS in the Republic of Ireland. *Irish J Psychol Med* 2015;32:61-9.
18. Montano CB, Young J. Discontinuity in the transition from pediatric to adult health care for patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Postgrad Med* 2012;124:23-32.
19. Swift KD, Sayal K, Hollis C. ADHD and transitions to adult mental health services: a scoping review. *Child: Care, Health and Development* 2014;40:775-86.
20. Department for Children, Schools and Families/Office of National Statistics. Children looked after in England (including adoption and care) year ending 31 March 2009. London: Department for Children, Schools and Families, 2009.
21. Campbell F, O'Neill PM, While A et al. Interventions to improve transition of care for adolescents from paediatric services to adult services. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:1-11.
22. Tripp J, Amiel S, Balen A et al. Bridging the Gaps: health care for adolescents. London: Royal College of Paediatrics and Child Health, 2003.
23. Meltzer H, Gatward R, Corbin T et al. The mental health of young people looked after by local authorities in England. London: Her Majesty's Stationery Office, 2003.
24. Hofstra MB, Van Der Ende J, Verhulst FC. Continuity and change of psychopathology from childhood into adulthood: a 14-year follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:850-8.
25. Wickramaratne PJ, Greenwald S, Weissman MM. Psychiatric disorders in the relatives of probands with prepubertal-onset or adolescent-onset major depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:1396-405.
26. Krueger RF. The structure of common mental disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:921-6.
27. Kessler RC, Chiu WT, Demler O et al. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62: 617-27.
28. Kim-Cohen J, Caspi A, Moffitt TE et al. Prior juvenile diagnoses in adults with mental disorder: developmental follow-back of a prospective-longitudinal cohort. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60: 709-17.
29. McGorry PD, Goldstone SD, Parker AG et al. Cultures for mental health care of young people: an Australian blueprint for reform. *Lancet Psychiatry* 2014;1:559-68.
30. Davis M, Butler M. Service system supports during the transition from adolescence to adulthood: parent perspectives. Alexandria: National Technical Assistance Center, 2002.
31. Hovish K, Weaver T, Islam Z et al. Transition experiences of mental health service users, parents, and professionals in the United Kingdom: a qualitative study. *Psychiatr Rehabil J* 2012;35:251-7.
32. Jivanjee P, Kruzich J. Supports for young people with mental health conditions and their families in the transition years. *Best Pract Ment Health* 2011;7:115-33.
33. Fegran L, Hall EOC, Uhrenfeldt L et al. Adolescents' and young adults' transition experiences when transferring from paediatric to adult care: a qualitative metasynthesis. *Int J Nurs Studies* 2014; 51:123-35.
34. Wilson A, Tuffrey A, McKenzie C et al. After the flood: young people's perspectives on transition. *Lancet Psychiatry* 2015;2: 376-8.
35. McGorry P, Bates T, Birchwood M. Designing youth mental health services for the 21st century: examples from Australia, Ireland and the UK. *Br J Psychiatry* 2013;202(Suppl. 54):s30-5.
36. Singh SP, Evans N, Sireling L et al. Mind the gap: the interface between child and adult mental health services. *Psychiatr Bull* 2005;29:292-4.
37. Schowalter JE. The history of child and adolescent psychiatry. *Psychiatry* 1994;2:1-13.
38. McLaren S, Belling R, Paul M et al. 'Talking a different language': an exploration of the influence of organizational cultures and working practices on transition from child to adult mental health services. *BMC Health Serv Res* 2013;13:254.
39. Embrett MG, Randall GE, Longo CJ et al. Effectiveness of health system services and programs for youth to adult transitions in mental health care: a systematic review of academic literature. *J Ment Health Pol Econom* 2015;18:S12-S3.
40. Davis M, Sondheimer DL. State child mental health efforts to support youth in transition to adulthood. *J Behav Health Serv Res* 2005;32:27-42.
41. Swift KD, Hall CL, Marimuttu V et al. Transition to adult mental health services for young people with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): a qualitative analysis of their experiences. *BMC Psychiatry* 2013;13:74.
42. Suris JC, Rutishauser C, Akre C. Does talking about it make a difference? Opinions of chronically ill young adults after being transferred to adult care. *Arch Pediatr* 2015;22:267-71.
43. Everson-Hock ES, Jones R, Guillaume L et al. Supporting the transition of looked-after young people to independent living: a systematic review of interventions and adult outcomes. *Child Care Health Develop* 2011;37:767-79.
44. Birchwood M, Singh SP. Mental health services for young people: matching the service to the need. *Br J Psychiatry* 2013;202(Suppl. 54):s1-2.

DOI 10.1002/wps.20266

Impacto del accidente aéreo de Germanwings sobre el estigma en torno a las enfermedades mentales: resultados de dos encuestas en la población en Alemania antes y después del incidente

El accidente aéreo de Germanwings el 24 de marzo de 2015 y su amplia cobertura internacional en los medios ha planteado inquietudes en torno a un posible ataque al combate del estigma de las enfermedades mentales (1).

Se ha demostrado una y otra vez la influencia de la cobertura por los medios en las actitudes relacionadas con la salud mental (2,3). Hay motivos para esperar que el supuesto asesinato-suicidio del copiloto, que produjo la muerte de 150 personas y que está vinculado a un diagnóstico de depresión, ha aumentado las percepciones de peligrosidad, imprevisibilidad, temor, ira y deseo de distanciamiento social de las personas con enfermedades mentales graves. De hecho, una serie de encuestas en la población llevadas a cabo en Alemania en 1990 y 1991 y después de los ataques violentos a dos políticos por personas con trastornos psicóticos demostró un incremento considerable del estigma después de los ataques. La proporción de la población no dispuesta a dar un espacio a una persona con esquizofrenia, por ejemplo, aumentó en un 24% (4).

Utilizando datos de dos encuestas consecutivas en línea representativas que se llevaron a cabo en Alemania antes y después del accidente aéreo, analizamos si las actitudes hacia las personas con enfermedades mentales y en qué grado se agravaron después del incidente en marzo del 2015.

Se llevaron a cabo dos encuestas en personas mayores de 15 años por un panel de investigación privado en Alemania. La primera encuesta en noviembre del 2014 fue parte de un experimento de encuesta, del cual utilizamos un grupo de control "sin intervención" para el presente análisis (N=598); la segunda encuesta realizada en mayo del 2015 fue una replicación idéntica de ese trastorno (N=806). El muestreo de cuota género dos muestras independientes representativas de la población general con respecto a edad, género sexual y región.

A los informantes se les presentó en forma aleatoria una historia de caso de una mujer, Ana, que sufría de depresión o esquizofrenia, sin mención del diagnóstico (5). Después, respondieron a preguntas sobre la peligrosidad percibida, sentimiento de culpa, creencias de continuidad, reacciones emocionales, apoyo a la discriminación estructural y deseo de distanciamiento social. Se registraron las respuestas en escalas de Likert de cinco puntos, las cuales combinamos para integrar tres categorías; estoy de acuerdo o posiblemente de acuerdo, a dudoso, en desacuerdo o improbable.

Luego calculamos los modelos de regresión logit multinomial para todos los apartados, comparando la probabilidad prevista para seleccionar cada categoría entre las encuestas. En los análisis se efectuó el control con respecto al tipo de viñeta, género sexual, edad y años de formación educativa de los encuestados. Para documentar la significancia, calculamos intervalos de confianza del 95% (IC) para la diferencia prevista entre las encues-

tas mediante el método Delta. Multiplicamos las probabilidades por 100, de manera que se pudiesen interpretar como porcentajes que avalan cada categoría. Todos los análisis se llevaron a cabo utilizando el programa STATA, versión 13.

Dos apartados mostraron diferencias significativas entre las encuestas. Después del accidente aéreo, 24% de los encuestados consideraron que Ana era imprevisible, en comparación con 17% antes del incidente (cambio en la probabilidad prevista: 7%; IC: 3% a 11%). Por otra parte, un 22% en comparación con un 27% aprobó la aseveración: "En cierto grado, la mayoría de las personas tendrá problemas que son similares a los de Ana" (-5%, IC: -10 a 0). El acuerdo con otros apartados relacionados con la peligrosidad aumentó en grados más pequeños y no significativos: "Ana es un peligro para otras personas" en 3% (IC: 0 a 6); "Ana es un peligro para sí misma" en 5% (IC: -1 a 11).

Las reacciones emocionales como temor, ira o simpatía, apoyo a las restricciones como el tratamiento obligatorio o la retirada de una licencia para conducir, y el deseo de distanciamiento social (mudarse del barrio, pasar una noche socializando, haciendo amigos, trabajar cerca en una tarea, casarse con alguien de la familia) no fue significativamente diferente entre las encuestas (cambios en la probabilidad prevista: -2% a 3%).

Un análisis de los efectos de la interacción para el tipo de trastorno no mostró interacciones significativas, lo que indica que los cambios observados no fueron específicos de la enfermedad.

Estos resultados parecen indicar que el accidente aéreo tuvo una repercusión medible en las actitudes del público hacia personas con trastorno mental. El aumento de las percepciones de imprevisibilidad y las nociones reducidas de similitud entre una persona con enfermedad mental y la mayoría de las demás personas al parecer está relacionado con el accidente aéreo y el copiloto sospechoso de asesinato-suicidio. Sin embargo, tomando en cuenta los terribles hechos que se han hecho públicos después del incidente, su cobertura general en los medios y su vínculo explícito frecuente con un trastorno mental del copiloto, los cambios observados fueron sorprendentemente pequeños. En concreto, las reacciones emocionales hacia una persona con enfermedad mental no se modificaron y no aumentó el deseo por la distancia social. Pareciera que el público en gran parte se ha resistido al impulso de generalizar estereotipos negativos y reacciones a todas las personas que padecen enfermedades mentales.

Probablemente la intensidad de los cambios en la actitud habrían sido más fuertes si hubiesen sido desencadenadas con respecto a una persona que se pareciera más de cerca al copiloto, por ejemplo, dando el ejemplo de una persona masculina joven o incluso un piloto de una aeronave de pasajeros con enfermedad mental. No obstante, nuestros datos parecen indicar que podría ser prematuro quejarse de un "resurgimiento" general del estigma hacia las enfermedades mentales después del accidente aéreo (6)

Una limitación de nuestro estudio es su restricción a una muestra en línea. Las muestras en línea suelen ser entre personas con mejor formación educativa que la población general, y la población en línea probablemente estuvo expuesta a una cobertura de medios del accidente aéreo más intensa. Efectuamos el control con respecto a todos los análisis informados aquí para el logro educativo, no registramos la cantidad y el tipo de consumo de medios por nuestras muestras.

El combate al estigma público de las enfermedades mentales ha resultado una difícil tarea (7). En contraste con principios de 1990 (4), los medios que informaron un solo incidente aislado extremadamente perturbador no parecen haber causado un cambio a gran escala en las actitudes del público, lo que indica que el público puede haberse vuelto más resistente a las generalizaciones negativas en torno a las enfermedades mentales.

**Georg Schomerus^{1,2}, Susanne Stolzenburg^{1,2},
Matthias C. Angermeyer^{3,4}**

¹Department of Psychiatry, University of Greifswald, Greifswald, Germany; ²HELIOS Hansekllinikum Stralsund, Stralsund, Germany; ³Department of Public Health, University of Cagliari, Cagliari Italy; ⁴Center for Public Mental Health, Gösing am Wagram, Austria.

Bibliografía

1. Torjesen I. The pilot, depression, and the salacious headlines that feed stigma. *BMJ* 2015;350:h1874.
2. Angermeyer MC, Schulze B. Reinforcing stereotypes: how the focus on forensic cases in news reporting may influence public attitudes towards the mentally ill. *Int J Law Psychiatry* 2001;24:469-86.
3. Pirkis J, Blood RW, Francis C et al. On-screen portrayals of mental illness: extent, nature, and impacts. *J Health Commun* 2006;11:523-41.
4. Angermeyer MC, Matschinger H. Violent attacks on public figures by persons suffering from psychiatric disorders. Their effect on the social distance towards the mentally ill. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1995;245:159-64.
5. Schomerus G, Matschinger H, Angermeyer MC. Continuum beliefs and stigmatizing attitudes towards persons with schizophrenia, depression and alcohol dependence. *Psychiatry Res* 2013;209:665-9.
6. Schmidt L, Reif A. Talking to a psychiatrist: "Our patients are seen as crazy, not ill". *Frankfurter Allgemeine Zeitung*, June 10, 2015.
7. Angermeyer MC, Matschinger H, Schomerus G. Attitudes towards psychiatric treatment and people with mental illness: changes over two decades. *Br J Psychiatry* 2013;203:146-51.

DOI 10.1002/wps.20257

Influencia de las características a una edad temprana sobre los ingresos psiquiátricos y la repercusión de las enfermedades psiquiátricas en los biomarcadores inflamatorios y la sobrevida: un estudio de cohortes danesa

Influencia de las características a una edad temprana sobre los ingresos psiquiátricos y la repercusión de las enfermedades psiquiátricas en los biomarcadores inflamatorios y la sobrevida: un estudio de cohortes danesas

La mayor parte de la investigación psiquiátrica se ha enfocado en la identificación de factores etiológicos y pronósticos para categorías diagnósticas psiquiátricas específicas, sobre todo depresión y esquizofrenia. En pocos estudios se han analizado los factores de riesgo como las medidas combinadas de capacidad cognitiva (IQ) o la mortalidad en diferentes enfermedades psiquiátricas (1-3). Por otra parte, aunque los trastornos mentales parecen tener sus raíces a una edad temprana (4,59), en pocos estudios se ha explorado la influencia de las características a una edad temprana sobre estos trastornos en el curso de la vida y los mecanismos subyacentes potenciales, como la inflamación sistémica (6).

En una cohorte de hombres daneses, analizamos la repercusión de las características sociales, mentales y físicas evaluadas en la infancia, la edad adulta joven y la edad mediana sobre la frecuencia de todos los ingresos psiquiátricos y por esquizofrenia, depresión, abuso de alcohol y de drogas. Además, exploramos la influencia de las enfermedades psiquiátricas señaladas sobre los biomarcadores inflamatorios y la sobrevida.

Se extrajo la información utilizada de registros de natalidad (peso al nacer y posición socioeconómica del padre); una encuesta escolar en 1965 (IQ); exámenes de conscriptos (IQ, formación educativa e índice de masa corporal); una encuesta de salud en 2004 (Inventario de Depresión Mayor, índice de masa corporal y tabaquismo) (7); y un examen de seguimiento en 2010 (posición socioeconómica del adulto, IQ, Inventario de Depresión Mayor, índice de masa corporal, tabaquismo y biomarcadores inflamatorios) (8). Los biomarcadores consistieron en proteína C reactiva de gran sensibilidad (hsCRP), interleucina (IL)-6 e IL-18, IL-10, factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) e interferón gamma (IFN-gamma).

Se alistó a los participantes de la cohorte Metropolit, que consistió en 11.532 hombres nacidos en 1953 en la zona metropolitana de Copenhague. Se contó con los datos de los certificados de nacimiento para todos los miembros de la cohorte. Para 11.108 hombres se recabó información adicional de exámenes de junta de conscriptos alrededor de los 20 años de edad. Además, desde 7.987 miembros de la cohorte participaron en una encuesta escolar en 1965 alrededor de los 12 años, y a 6.292 se les efectuó seguimiento mediante un cuestionario enviado por correo en 2004, alrededor de los 51 años de edad (7). En 2010, alrededor de los 57 años de

edad, a 7.799 miembros de la cohorte que vivían en la región oriental de Dinamarca se les invitó al Biobanco de Mediana Edad de Copenhague, y 2.486 participaron en un examen de salud que incluyó muestreo de sangre y pruebas psicológicas (8).

La información sobre cualquier ingreso a una sala de psiquiatría entre 1972 y 2009 se obtuvo mediante el enlace con el Registro Central Psiquiátrico Danés. Se efectuó seguimiento a la mortalidad por todas las causas, de 1968 a 2009 mediante el enlace de registro con el Sistema de Registro Civil Danés.

Se analizaron los datos utilizando la prueba de la X², la prueba de la t, el análisis de regresión lineal y de Cox en el programa STATA versión 12. Se ingresó la admisión psiquiátrica como una variable dependiente de tiempo en el análisis de la sobrevida.

De los miembros de la cohorte, 1640 (14,2%) alguna vez se habían ingresado a una sala psiquiátrica entre los 19 y los 56 años. El diagnóstico más frecuente (34,5%) fue el abuso de alcohol o de drogas, en tanto que en un 18,2% se estableció el diagnóstico de esquizofrenia y en un 17,1% un trastorno afectivo.

Los hombres con cualquier ingreso por causa psiquiátrica tenían una posición socioeconómica más baja y un IQ más bajo desde la infancia hasta la edad mediana. Habían tenido un peso al nacer medio más bajo y un menor índice de masa corporal a los 20 años de edad y a una mediana edad, y con más frecuencia eran fumadores. En el análisis de regresión ajustado, un IQ bajo a los 20 años de edad aumentó la probabilidad de presentar esquizofrenia (cociente de riesgos instantáneos, HR por disminución en la DE = 1,39; IC del 95%: 0,79 a 1,61), pero disminuyó la probabilidad de presentar depresión (HR por disminución en la DE = 0,81; IC del 95%: 0,68-0,96). El peso al nacer y una baja formación educativa a los 20 años de edad se relacionaron con abuso de alcohol o drogas (HR por incremento de 100 g = 0,98; IC del 95%: 0,97-1,00; y HR bajo por contraposición a alto = 1,51; IC del 95%: 1,16-1,97, respectivamente).

Entre los 2.486 hombres que participaron en el examen de salud en 2010, los 242 con un ingreso psiquiátrico tuvieron concentraciones significativamente más altas de hsCRP, IL-6 e IL-18, en tanto que las concentraciones de IL-10, TNF-alfa e IFN-gamma no se relacionaron con una morbilidad psiquiátrica. Los coeficientes de regresión para tener algún ingreso psiquiátrico fueron $\beta = 0,37$ (IC del 95%: 0,16-0,57) para hsCRP; $\beta = 0,16$ (IC del 95%: 0,02-0,30) para IL-6; y $\beta = 0,09$ (IC del 95%: 0,01-0,18) para IL-18.

Los análisis de la relación entre el diagnóstico psiquiátrico

y los biomarcadores demostraron que quienes abusaban de alcohol o de drogas ($\beta = 0,79$; IC del 95%: 0,42-1,17) y aquellos con trastornos afectivos ($\beta = 0,44$; IC del 95%: 0,00-0,89) tuvieron mayores concentraciones de hsCRP. Los hombres con un diagnóstico de abuso también tuvieron mayores concentraciones de IL-6 ($\beta = 0,52$; IC del 95%: 0,28 a 0,76).

Durante el periodo de seguimiento, 1.392 (12,7%) de los 11.532 miembros de la cohorte fallecieron. De ellos, 511 (37%) tuvieron un diagnóstico psiquiátrico. Los hombres con un ingreso psiquiátrico tuvieron mayores tasas de mortalidad a los 55 años de edad (HR = 5,43; IC del 95%: 4,76-6,20), después del ajuste con respecto a las características a una edad temprana. Los análisis también demostraron una mayor mortalidad para las cuatro categorías diagnósticas psiquiátricas. Se observaron los HR más altos para el abuso de alcohol o de drogas (8,23; IC del 95%: 6,98-9,68) y para la esquizofrenia (6,43; IC del 95%: 5,20-8,12).

Estos hallazgos parecen indicar que el bajo peso al nacer, la posición socioeconómica y el IQ a una edad temprana incrementan el riesgo de enfermedades psiquiátricas, sobre todo el abuso de alcohol o de drogas en hombres adultos. El abuso de alcohol o de drogas está muy relacionado con los biomarcadores inflamatorios y una sobrevida deficiente.

Merete Osler¹, Egill Rostrup², Merete Nordentoft³, Erik Lykke Mortensen⁴, Helle Bruunsgaard⁵, Birgitte Fagerlund⁶

¹Research Center for Prevention and Health, Glostrup Hospital, Glostrup, Denmark; ²Functional Imaging Unit, Department of Diagnostics, Glostrup Hospital, Glostrup, Denmark, ³Mental Health Centre Copenhagen, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; ⁴Institute of Public Health and Center for Healthy Aging, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; ⁵Department of Clinical Immunology, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark; ⁶Center for Neuropsychiatric Schizophrenia Research and Lundbeck Foundation Centre for Clinical Intervention and Neuropsychiatric Schizophrenia Research, Psychiatric Centre Glostrup, Glostrup, Denmark

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a todos los que iniciaron o que continuaron el estudio Metropolit: K. Svalastoga, E. Høgh, P. Wolf, T. Rishøj, G. Strande Sørensen, E. Manniche, B. Holten, I.A. Weibull y A. Ortman. También están agradecidos con el personal del Departamento de Salud Pública y el Centro de Investigación Nacional para el Ambiente de Trabajo, que llevó a cabo la recopilación de los datos para el Biobanco de Envejecimiento y Mediana Edad de Copenhague. También agradecen a H. Bruunsgaard, N.-E. Fiehn, Å.M. Hansen, P. Holm-Pedersen y R. Lund, quienes iniciaron y establecieron el Biobanco de Envejecimiento y Edad Mediana de Copenhague, así como K. Avlund, E.L. Mortensen y M. Osler. El estudio fue respaldado por una beca de la Fundación Velux.

Bibliografía

1. Mortensen EL, Sørensen HJ, Jensen HH et al. IQ and mental disorder in young men. *Br J Psychiatry* 2005;187:407-15.
2. Urfer-Parnas A, Mortensen EL, Saebye D et al. Pre-morbid IQ in mental disorders. A Danish draft-board study of 7486 psychiatric patients. *Psychol Med* 2010;40:547-56.
3. Nordentoft M, Wahlbeck K, Hällgren J et al. Excess mortality, cause of death and life expectancy in 270,770 patients with recent onset of mental disorders in Denmark, Finland and Sweden. *PLoS One* 2013;8:e55176.
4. Harris C, Barraclough B. Excess mortality of mental disorder. *Br J Psychiatry* 1998;173:11-53.
5. Papachristou E, Frangou S, Reichenberg A. Expanding conceptual frameworks: life course risk modelling for mental disorders. *Psychiatry Res* 2013;206:140-5.
6. Raedler TJ. Inflammatory mechanisms in major depressive disorder. *Curr Opin Psychiatry* 2011;24:519-25.
7. Osler M, Lund R, Christensen U et al. Cohort profile: the Metropolit 1953 Danish male birth cohort. *Int J Epidemiol* 2006;35: 541-6.
8. Avlund K, Osler M, Mortensen EL et al. Copenhagen Ageing and Midlife Biobank (CAMB). An introduction. *J Ageing Health* 2014; 26:5-20.

DOI 10.1002/wps.20258

El tratamiento de episodios depresivos mayores con antidepresivos puede provocar o agravar el síndrome metabólico: resultados de la cohorte de METADAP

Datos recientes (1-4) muestran una alta comorbilidad del trastorno depresivo mayor y el síndrome metabólico (MetS) (5), un conglomerado de factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares y diabetes de tipo 2, que comprenden un perímetro de la cintura considerable, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, bajas concentraciones de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) e incremento de la glucosa plasmática en ayunas.

En un contexto de prescripción creciente de medicación antidepresiva (6) y signos de aumento de peso provocado por antidepresivos (7), es preciso esclarecer la repercusión del tratamiento antidepresivo sobre el síndrome metabólico. De hecho, no se ha realizado ningún estudio prospectivo de tamaño de muestra y duración que sea adecuado y que aborde la incidencia de síndrome metabólico en pacientes con episodio depresivo mayor tratados con antidepresivos.

Esta cuestión fue resuelta en el estudio METADAP, un estudio de cohortes de observación de tratamiento en la vida real de seis meses, prospectivo y multicéntrico, en que participaron 624 pacientes con un diagnóstico de trastorno depresivo mayor y un episodio depresivo mayor en curso. Los datos fueron obtenidos entre noviembre de 2009 y marzo de 2013 y seis servicios de psiquiatría de universidades en Francia.

Pacientes hospitalizados o ambulatorios consecutivos de 18 a 65 años de edad, con un episodio depresivo mayor actual en un contexto de un trastorno depresivo mayor (con una puntuación mínima de 18 en la Escala de Hamilton para la Evaluación de la Depresión -17 (HDRS-17), fueron evaluados para determinar si tenían síndrome metabólico al inicio del tratamiento antidepresivo índice (M0) y uno (M1), tres (M3) y seis (M6) meses más tarde. Todos ellos proporcionaron su consentimiento informado por escrito.

No se incluyó a pacientes con síntomas psicóticos, trastornos bipolares, trastornos psicóticos, trastornos de la conducta alimentaria, abuso de sustancias actual o dependencia, embarazo, síndromes cerebrales orgánicos o trastornos médicos inestables graves. También se excluyó a pacientes que recibieron antipsicóticos o estabilizadores afectivos antes de la inclusión o durante cuatro meses o más en el último año. Los antipsicóticos, los estabilizadores afectivos y los estimulantes no se permitieron durante el estudio, debido a sus efectos metabólicos. Se permitieron las benzodiazepinas con la dosis eficaz mínima y durante un periodo mínimo al igual que las psicoterapias. El índice de tratamiento antidepresivo tenía que ser una monoterapia. El fármaco y su dosis se dejaron a discreción del psiquiatra tratante, utilizando opciones de tratamiento "de la vida real".

Se diagnosticó el síndrome metabólico de acuerdo con la definición de la Federación Internacional de Diabetes (8). Los participantes tenían que haber ayunado y haberse abstenido de

actividad física extenuante durante ocho horas antes de la exploración. Se evaluaron las concentraciones de triglicéridos, colesterol de las HDL y glucosa plasmática en ayunas, utilizando métodos de laboratorio normalizados sistemáticos. A partir de entonces, un investigador asistente con enmascaramiento para la evaluación de la depresión mayor, midió el perímetro de la cintura y la presión arterial.

Se utilizaron modelos multifactoriales de efectos mixtos, en virtud de que representan un método bien aceptado para analizar datos clínicos longitudinales en los cuales se presentan observaciones faltantes o en tiempo inadecuado (9). Todos los modelos de regresión comprendieron efectos principales para el tiempo desde el inicio del tratamiento antidepresivo actual, edad, género sexual, puntuación en HDRS-17 al inicio, duración del trastorno depresivo mayor previo en el curso de la vida, duración de medicación antidepresiva previa de por vida, periodo sin antidepresivo antes de la inclusión y clases de antidepresivo actuales.

De los 689 pacientes preincludidos, se incluyó a 643, de los cuales, 19 tuvieron importantes desviaciones del protocolo. En consecuencia, se analizó a 624 pacientes. Seis tenían datos faltantes para MetS al inicio.

La media de edad de los pacientes fue $45,6 \pm 13,2$ años; 68,7% eran mujeres, 87,5% eran pacientes hospitalizados al inicio. Su principal puntuación en HDRS-17 al inicio fue $24,7 \pm 5,0$. La media del número de episodios depresivos mayores previos fue $1,9 \pm 2,1$. La duración promedio del trastorno depresivo mayor en el curso de la vida antes de la inclusión fue $11,5 \pm 12,2$ años. La duración del tratamiento con fármacos antidepresivos en el curso de la vida antes de la inclusión fue $2,3 \pm 4,1$ años.

Tras la inclusión, un 22,7% de los pacientes no había recibido tratamiento con antidepresivos. El antidepresivo administrado fue un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI) en un 38,9% de los casos, un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRI) en un 38,3%. Un antidepresivo tricíclico (TCA) en un 8,8% y otro en un 14,0%. La media de la duración de seguimiento fue $4,9 \pm 4,6$ meses. La tasa de deserción fue de un 25,9% antes de M1, un 21,8% entre M1 y M3 y un 14,3% más tarde. Los principales motivos para la deserción fueron el cambio de antidepresivo (28,4%), la prescripción de antipsicóticos o estabilizadores afectivos (29,4%) y la pérdida del seguimiento (20,4%).

En los pacientes sin síndrome metabólico al inicio (N = 442; 70,8%), la incidencia de MetS fue de un 11,7% al M3 y de un 16,5% al M6. Este incremento fue significativo (regresión logística multifactorial de efecto mixto: OR = 2,29; IC del 95%: 1,69 a 3,10; $p < 0,0001$). Se observó del grupo que recibió SSRI (0% a 16,2%; $p < 0,001$) lo mismo que en el grupo que recibió SNRI (0% a 16,1%; $p = 0,001$). Este incremento fue

independiente de otros factores, como edad, duración de la medicación antidepressiva previa en el curso de la vida y la presentación de un periodo sin antidepressivo al inicio.

El número de componentes alterados del síndrome metabólico aumentó en grado significativo con el tiempo (M0: 1,2 ± 0,9; M3: 1,3 ± 1,1, M6: 1,5 ± 1,2; regresión de Poisson multifactorial de modelo mixto: cociente de riesgo de incidencia, IRR = 1,06; IC del 95%: 1,02-1,09; p<0,0001) fue significativamente más alta en pacientes tratados con SNRI, que en los tratados con SSRI (IRR = 1,45; IC del 95%: 1,16-1,80; p = 0,001) y fue más baja en pacientes que no habían recibido antidepressivo al inicio (IRR = 0,81; IC del 95%: 0,65-0,99; p = 0,03). Estos efectos fueron independientes entre sí, con respecto a edad y género.

En pacientes con síndrome metabólico al inicio, las regresiones lineales multifactoriales de efectos mixtos demostraron incrementos significativos en el transcurso del tiempo en la presión arterial en posición de decúbito supino (M0: 123,2 ± 16,4 mmHg; M3: 124,8 ± 13,9 mmHg; M6: 126,8 ± 15,0 mmHg; p<0,05) y glucosa plasmática en ayunas (M0: 0,98 ± 0,29 g/l, M3: 1,07 ± 0,48 g/l; M6: 1,03 ± 0,31 g/l; p<0,01) que fueron independientes de otros factores.

Lo destacado de este estudio es la incidencia inicial significativa del síndrome metabólico después del inicio del tratamiento con antidepressivos. La mayor parte de los casos se presentaron en los primeros tres meses del tratamiento. También se observó un agravamiento importante del síndrome metabólico en pacientes que ya tenían el síndrome al inicio.

Tomados en conjunto, estos resultados parecen indicar que el tratamiento de los episodios depresivos mayores con antidepressivos puede inducir al síndrome metabólico o agravarlo. Se necesitan recomendaciones específicas para la prevención del síndrome metabólico en pacientes con trastorno depresivo mayor que reciben medicación antidepressiva. Están justificados más estudios que evalúen los mecanismos subyacentes de este fenómeno.

**Emmanuelle Corruble¹⁻⁴, Khalil El Asmar²,
Severine Trabado^{1,3-5}, Céline Verstuyft^{1,3,4,6},**

**Bruno Falissard^{1,3,7}, Romain Colle¹⁻⁴, Anne-Cécile Petit²,
Florence Gressier¹⁻⁴, Sylvie Brailly Tabard^{1,3-5},**

**Florian Ferreri^{8,9}, Jean-Pierre Lépine¹⁰, Emmanuel Haffen¹¹,
Mircea Polosan¹², Céline Bourrier², Gabriel Perlemuter^{1,3,13,14},
Philippe Chanson^{1,3-5,15}, Bruno Feve^{9,16,17}, Laurent Becquemont^{1,3,4,6}**

¹University Paris-Sud, Le Kremlin Bicêtre, France;

²Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale UMR-1178, Le Kremlin Bicêtre, France; ³Hôpital Universitaires Paris-Sud, Le Kremlin Bicêtre, France;

⁴Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre, France;

⁵Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale UMR-S1185, Le Kremlin Bicêtre, France;

⁶Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale U1184, Le Kremlin Bicêtre, France; ⁷Hôpital Paul Brousse, Villejuif, France; ⁸Université Pierre et Marie Curie, Paris France; ⁹Service de Psychiatrie, Hôpital Saint-Antoine, Paris, France; ¹⁰Université Paris Diderot, UMR-S1144, Paris, France; ¹¹Université de Franche-Comté, Besançon, France; ¹²Grenoble Institut de Neurosciences, Grenoble, France; ¹³Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale UMR-996, Clamart, France; ¹⁴Hôpital Antoine Béclère, Clamart, France; ¹⁵Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale U1185, Le Kremlin Bicêtre, France; ¹⁶Institut Hospitalo-Universitaire ICAN, Paris, France; ¹⁷Service d'Endocrinologie, Hôpital Saint Antoine, Paris, France

Agradecimientos

Este estudio fue financiado por el Programme Hospitalier de Recherche Clinique National del Ministerio de Salud de Francia (AOM06022)

Bibliografía

1. Pan A, Keum N, Okereke OI et al. Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Diabetes Care* 2012;35:1171-80.
2. Vancampfort D, Correll CU, Wampers M et al. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in patients with major depressive disorder: a meta-analysis of prevalences and moderating variables. *Psychol Med* 2013;21:1-12.
3. Rhee SJ, Kim EY, Kim SH et al. Subjective depressive symptoms and metabolic syndrome among the general population. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014;54:223-30.
4. Rethorst CD, Bernstein I, Trivedi MH. Inflammation, obesity, and metabolic syndrome in depression: analysis of the 2009-2010 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *J Clin Psychiatry* 2014;75:e1428-32.
5. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-28.
6. Mojtabai R, Olfson M. National trends in long-term use of antidepressant medications: results from the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Psychiatry* 2014;75:169-77.
7. Blumenthal SR, Castro VM, Clements CC et al. An electronic health records study of long-term weight gain following antidepressant use. *JAMA Psychiatry* 2014;71:889-96.
8. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J et al. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-62.
9. Fitzmaurice GM, Laird NM, Shneyer L. An alternative parameterization of the general linear mixture model for longitudinal data with non-ignorable drop-outs. *Stat Med* 2001;20:1009-21.

DOI 10.1002/wps.20260

¿Estamos estudiando a las poblaciones correctas para comprender el suicidio?

El suicidio ocupa el decimotercer lugar entre las principales causas de años de vida perdidos y cada año en todo el mundo contribuye con más de 800.000 fallecimientos (1). Es muy alarmante que un 5,3% de los decesos en las personas de 15 a 49 años de edad sean autoinfligidos (1). Las tasas de suicidio más altas se informan en países de Europa Oriental y del Este Asiático, informándose las más bajas en países latinoamericanos y musulmanes (2), y las tasas de suicidio pueden variar bastante entre los países vecinos. Aunque existen políticas eficaces para la prevención del suicidio, puede ser necesario ajustarlas a estas grandes diferencias geográficas en la conducta suicida, posiblemente en relación con la cultura, pero en gran parte todavía inexplicables (3).

Dada la repercusión socioeconómica y personal del suicidio, cabría esperar que los países con altas tasas de suicidio invirtiesen en investigación y prevención del mismo. Esto ha ocurrido en los países escandinavos, que han hecho grandes inversiones en comprender y evitar la conducta suicida y han reducido sus tasas de suicidio (4). Cabe hacer notar que los planes de políticas de prevención de suicidio en Suecia están implementados en un grado relativamente menor que los de los daneses o los finlandeses, y la prevención del suicidio en hombres suecos con trastornos mentales ha fracasado (4). Sin duda, no se puede inferir la relación de causalidad por la relación temporal, pero los datos son muy interesantes.

No obstante, la distribución mundial de la inversión en la investigación del suicidio demuestra la escasa correspondencia con las tasas de suicidio reales. Al igual que en casi todos los dominios, la productividad en la investigación del suicidio está conglomerada en Norteamérica y en Europa. De hecho, de los 19.440 artículos publicados que se registran en la Web of Science con la palabra clave "suicidio", durante 2010-2014, 5.802 (37,3%) fueron de instituciones estadounidenses y 6.944 (44,6%) de instituciones de la Unión Europea. En contraste, 6,0 % de los estudios sobre suicidio recientes provienen de India y China, aunque estos países contribuyen con más de un tercio a la población mundial y casi la mitad de los suicidios en el mundo (5,6).

Se observó un patrón análogo al analizar con más detalle la investigación sobre el suicidio en la Unión Europea y en Estados Unidos. Casi la mitad de la producción científica en relación con el suicidio en la Unión Europea proviene de países con bajas tasas de suicidio de base (< 10 suicidios por 100.000), como Italia, Países Bajos, España y el Reino Unido, que representan casi un tercio de la población total de la Unión Europea. Así mismo, la distribución geográfica de los investigadores del suicidio en Estados Unidos no se apega a las tasas de suicidio a nivel de la población. La mayor parte de la investigación se lleva a cabo en centros de la costa oriental y occidental (notablemente el noreste), en tanto que los estados del oeste, en los que son más altas las tasas de suicidio, producen mucha menos investigación sobre este problema.

Del mismo tenor, la mayor parte de los estudios sobre suicidio se llevan a cabo con muestras urbanas, pero las tasas de suicidio más altas suelen hallarse en zonas rurales (7). Un ejemplo inverso de esta relación es el efecto de la urbanización en China, lo que parece explicar las tasas decrecientes de suicidio en la última década (8). Aunque la mayor parte de los suicidios todavía ocurre en zonas rurales de países con bajos y medianos ingresos (5,6), los modelos teóricos de suicidio, las intervenciones preventivas recomendadas y la evidencia en torno a su eficacia casi todos provienen de centros urbanos en países con altos ingresos. No se tiene la certeza de si son apropiados estos modelos e intervenciones para los países con bajos y medianos ingresos.

En consecuencia, la mayor parte de la investigación sobre el suicidio parece realizarse en zonas donde el riesgo de suicidio es más bajo. Al igual que en otro campo, las diferencias regionales en la producción científica se correlacionan con los presupuestos de investigación y el tamaño de la economía del país. Sin embargo, dado que la investigación actual sobre el suicidio se enfoca en poblaciones con bajo riesgo, puede verse obstaculizada nuestra capacidad para construir modelos predictores y preventivos generalizables. Las limitaciones de los estudios sobre el suicidio enfocadas en una población específica pueden ilustrarse por varios hechos.

En primer lugar, el efecto de los sucesos vitales sobre el riesgo de suicidio está sujeto a la influencia de factores ambientales o culturales. El perder a un familiar cercano o el tener problemas económicos parece inducir a diferentes consecuencias para el riesgo de suicidio dependiendo de las redes sociales, las reacciones culturales e incluso el clima económico en cada país (2). Esto puede observarse fácilmente en la variabilidad de las tasas de suicidio con el tiempo en diferentes países. Por ejemplo, en Corea del Sur se ha observado un incremento espectacular en las tasas de suicidio, que se han incrementado al triple (desde < 10 hasta cerca de 30 suicidios por 100.000) a partir de la década de 1990 (2,9). Este incremento ocurrió en el contexto del crecimiento económico, y factores específicos de países – notablemente la distribución desigual de las prestaciones que afectan a los ancianos, la cobertura de los medios sensacionalistas en torno a los suicidios y las bajas tasas de tratamiento antidepresivo – al parecer desempeñan un rol importante en la agudización del incremento.

En segundo lugar, se ha estimado que la herencia de un fenotipo suicida amplio que comprende ideación, planes y tentativas, fluctúa de un 30% a un 50% (10). Esta variabilidad posiblemente refleje los efectos ambientales, que supuestamente modulan la predisposición genética a las conductas suicidas y de otro tipo, pero por lo general estudiadas a nivel de la exposición del individuo a circunstancias adversas en el entorno (por ejemplo, adversidad a una edad temprana en la infancia) por contraposición a los efectos ambientales más generales. La mayor parte de la literatura creciente sobre las interacciones

gene-ambiente en las conductas suicidas se enfoca en las experiencias de vida individual en una población específica. Sin embargo, la influencia del clima social no se puede medir con precisión y no comparamos entornos distintivos. Por ejemplo, ¿Tiene el castigo corporal un efecto diferente sobre los niños criados donde es culturalmente aceptado en comparación con los niños educados donde está prohibido? De hecho, el efecto de los contextos socioculturales sobre los factores de riesgo putativos para suicidio, como grupo étnico o desempleo, pueden depender de la densidad étnica y de las tasas de empleo, respectivamente (11). Así mismo, los factores de riesgo para el suicidio pueden diferir en países con altos y bajos ingresos (5), pero los hallazgos específicos de centros relevantes pueden descartarse debido a que no están difundidos en redes científicas internacionales.

En tercer lugar, la complejidad de la conducta suicida es improbable que se refleje en solo algunas variables, y estudios que combinan factores en diferentes dimensiones para pronosticar la conducta suicida han obtenido resultados desalentadores (12). Por consiguiente, el desarrollo de un modelo robusto de conducta suicida puede precisar estudios que comprenden muestras extensas y poblaciones con alto riesgo, más probablemente afectadas por interacciones entre gen y ambiente. Lamentablemente, los estudios multicéntricos que incluyen zonas urbanas y rurales a menudo se ven dificultados por fuentes de datos no fiables, definiciones dispares de causa de muerte y, probablemente a causa de tabúes y estigmas sociales, una subestimación de las muertes de suicidio en muchos países (13). De hecho, uno de los pocos estudios transversales sobre la conducta suicida, la intervención multicéntrica de la Organización Mundial de la Salud SUPRE-MISS, parece indicar que los enfoques específicos de centro en la prevención del suicidio son necesarios dadas las diferencias en la prevalencia de ideación suicida y tentativas (14).

En suma, si la investigación sobre suicidio sólo se lleva a cabo en zonas con bajo riesgo, la transferencia de estos esfuerzos a un modelo global de conducta suicida podría resultar problemática. Ya se están realizando colaboraciones internacionales para fortalecer la investigación en torno al suicidio, pero hasta ahora se han visto dificultadas por el empleo de métodos diversos para la evaluación de la conducta suicida. Los enfoques en colaboración, las definiciones consensuales y el conocimiento internacional podrían favorecer la investigación en torno al suicidio y facilitar las investigaciones en países con alto riesgo que carecen de los recursos y de la metodología.

Jorge López-Castroman¹, Hilario Blasco-Fontecilla², Philippe Coutet¹, Enrique Baca García^{3,4}, María A. Oquendo⁴

¹Centre Hospitalier Universitaire Régional Montpellier an University of Montpellier, Montpellier, France; ²Department

of Psychiatry, IDIPHIM-Puerta de Hierro University Hospital, CIBERSAM, Madrid, Spain; ³Department of Psychiatry, IIS-Jimenez Diaz Foundation, CIBERSAM, Madrid, Spain; ⁴Department of Psychiatry, Columbia University/New York State Psychiatric Institute, New York, NY; USA

Bibliografía

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2095-128.
2. Blasco-Fontecilla H, Perez-Rodriguez MM, Garcia-Nieto R et al. Worldwide impact of economic cycles on suicide trends over 3 decades: differences according to level of development. A mixed effect model study. *BMJ Open* 2012;2:e000785.
3. While D, Bickley H, Roscoe A et al. Implementation of mental health service recommendations in England and Wales and suicide rates, 1997-2006: a cross-sectional and before-and-after observational study. *Lancet* 2012;379:1005-12.
4. Wahlbeck K, Westman J, Nordentoft M et al. Outcomes of Nordic mental health systems: life expectancy of patients with mental disorders. *Br J Psychiatry* 2011;199:453-8.
5. Phillips MR, Cheng HG. The changing global face of suicide. *Lancet* 2012;379:2318-9.
6. Bertolote JM, Fleischmann A. Suicide and psychiatric diagnosis: a worldwide perspective. *World Psychiatry* 2002;1:181-5.
7. Fontanella CA, Hiance-Steelesmith DL, Phillips GS et al. Widening rural-urban disparities in youth suicides, United States, 1996-2010. *JAMA Pediatr* 2015;169:466-73.
8. Wang CW, Chan CL, Yip PS. Suicide rates in China from 2002 to 2011: an update. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2014;49:929-41.
9. Hong J, Knapp M. Impact of macro-level socio-economic factors on rising suicide rates in South Korea: panel-data analysis in East Asia. *J Ment Health Policy Econ* 2014;17:151-62.
10. Mann JJ, Arango VA, Avenevoli S et al. Candidate endophenotypes for genetic studies of suicidal behavior. *Biol Psychiatry* 2009;65:556-63.
11. Neeleman J, Wilson-Jones C, Wessely S. Ethnic density and deliberate self harm; a small area study in south east London. *J Epidemiol Community Health* 2001;55:85-90.
12. Lee B-H, Kim Y-K. Potential peripheral biological predictors of suicidal behavior in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:842-7.
13. Reynders A, Scheerder G, Van Audenhove C. The reliability of suicide rates: an analysis of railway suicides from two sources in fifteen European countries. *J Affect Disord* 2011;131:120-7.
14. Bertolote JM, Fleischmann A, De Leo D et al. Suicide attempts, plans, and ideation in culturally diverse sites: the WHO SUPRE-MISS community survey. *Psychol Med* 2005;35:1457-65.

DOI 10.1002/wps.20261

Declaración de postura de consenso de la Sociedad Internacional para la Investigación en Psiquiatría Nutricional: medicina nutricional en la psiquiatría moderna

En los últimos años ha habido un crecimiento sin precedente, tanto en la cantidad como en la calidad metodológica de la investigación, dirigida a explorar la relación entre la nutrición y la salud mental. De hecho, la contundencia de los datos ha proporcionado ahora a la medicina nutricional un lugar en el discurso psiquiátrico tradicional (1).

Se han establecido relaciones rigurosas entre la calidad nutricional y la salud mental y la mayor parte de esta evidencia indica un efecto protector de dietas saludables sobre el estado de ánimo deprimido (2) y las investigaciones más recientes respaldan una repercusión perjudicial de las dietas no saludables sobre la salud mental de personas jóvenes (3,4) y adultos (5,7).

Asimismo, se cuenta con datos convincentes que respaldan la aplicación de determinados suplementos basados en nutrientes (nutricéutica) como monoterapia o politerapia (8), o como un tratamiento de aumento (9).

Aunque el crecimiento en la investigación científica relacionada con la nutrición en psiquiatría puede ser reciente, ahora se halla en una etapa en la que ya no se puede ignorar. En vista de esto, nuestro objetivo fue proporcionar una plataforma para desplazarlos a un nuevo paradigma integrado en la psiquiatría, en la que los aspectos nutricionales (tanto educativos como prescriptivos) puedan considerarse "tradicionales" (1). Para este fin, presentamos una declaración de postura de consenso de la Sociedad Internacional para la Investigación en Psiquiatría Nutricional (ISNPR).

En breve, la ISNPR se formó en 2013 con el propósito de avanzar la investigación y la comunicación en medicina nutricional en el campo de la psiquiatría. Una de sus primeras metas fue formular una declaración de postura que encarnase los principios de la organización, permitiendo la codificación de los postulados que sustentan a la sociedad.

Para desarrollar esto, empleamos un modelo basado en Delphi mediante el cual investigadores y miembros clínicos de ISNPR pudieron votar en una lista selecta de 110 aseveraciones creadas por un comité directivo de expertos.

El comité proporcionó una lista de declaraciones en subapartados concernientes a tres temas o campos principales: las necesidades generales actuales y los retos en psiquiatría; los elementos clave de la alimentación y la evidencia de nutricéutica relacionada con la salud mental y la psiquiatría; aplicaciones potenciales en salud pública y clínicas. Estos se transcribieron y se tabularon en el programa Survey Monkey para votar en línea por los miembros generales de ISNPR.

Se utilizó una escala de Likert (0-10) para cada declaración (0 = no incluir, 5 = no incluir/depende, 10 = definitivamente incluir) y las declaraciones que recibieron una puntuación media de >6,5/10 por los miembros de ISNPR fueron analizadas por el comité directivo para su inclusión en la declaración de postura, que se presenta a continuación.

El tratamiento actual de los trastornos mentales está logrando resultados no óptimos; además, se presta poca atención a los esfuerzos preventivos. Dada la inmensa morbilidad de los trastornos mentales, ahora es una necesidad urgente identificar dianas modificables para reducir la frecuencia de estos trastornos. La dieta y la nutrición ofrecen dianas modificables clave para la prevención de los trastornos mentales y desempeñan un papel fundamental en la promoción de la salud mental.

Datos epidemiológicos, ciencias básicas y evidencia clínica parecen indicar que la alimentación influye tanto en el riesgo como en los resultados de trastornos mentales. Por consiguiente, recomendamos que el cambio nutricional basado en evidencia se considere como un medio eficaz y rentable para mejorar la salud mental.

Además de la modificación de la alimentación, reconocemos que la prescripción basada en nutrientes (nutricéutica) tiene el potencial de ayudar al tratamiento de los trastornos mentales a nivel de individuo y de la población. Muchos de estos nutrientes tienen un vínculo claro con la salud cerebral, lo que comprende: ácidos grasos omega-3, vitaminas del grupo B (sobre todo folato y B12), colina, hierro, cinc, magnesio, S-adenosilmetionina (SAME), vitamina D y aminoácidos. Si bien recomendamos que se consuman éstos en la alimentación cuando sea posible, también puede estar justificada la prescripción selecta adicional de éstos como nutricéuticos.

La investigación continuada (que comprende estudios aleatorizados controlados) en este campo, se reconoce como decisiva al utilizar diseños metodológicamente rigurosos. También es necesaria una explicación más detallada de las vías biológicas que son afectadas por la modificación nutricional. Los estudios clínicos de los nutricéuticos deben comprender la evaluación de biomarcadores en tándem con los desenlaces clínicos. La investigación global y las actividades de promoción de la salud, enfocadas en mejorar la salud de la población, también debieran incluir variables relativas a la salud mental, como dianas prioritarias y desenlaces medidos.

Es importante la necesidad de analizar las actividades de la industria alimentaria a nivel gubernamental y las políticas relevantes concebidas para reducir la morbilidad general de las enfermedades físicas y mentales, atribuibles a una alimentación deficiente. Se recomienda tales políticas para estimular el cambio público significativo en hábitos alimentarios para recuperar una dieta de alimen-

tos enteros tradicionales (dependiente de la cultura). Asimismo, en la actualidad hay una necesidad vital de mejor educación al público y a los profesionales clínicos, para comunicar los hallazgos actuales de la investigación en este campo.

En resumen, hoy en día la nutrición y la nutricéutica deberían considerarse como elementos tradicionales del ejercicio psiquiátrico, y la investigación, la educación, las políticas y la promoción de la salud reflejan este nuevo paradigma.

Según se detalló en nuestra declaración de consenso, recomendamos la consecución de un modelo psiquiátrico integrador, con la alimentación como un elemento clave. Además, la utilización genérica de la nutricéutica basada en evidencia, debe ser el elemento fundamental del tratamiento como terapias independientes (principalmente en casos de trastornos mentales menos graves, intolerancia a la medicación, deficiencias de nutrimentos o elección del paciente), o como intervenciones adyuvantes con medicación psicoactiva para aumentar la eficacia del tratamiento. Reconocemos la importancia de la educación de los profesionales clínicos y el público, en relación con la nutrición y la nutricéutica basadas en evidencia, para impulsar el reconocimiento tradicional de su impacto en la salud mental.

La intención de esta declaración de postura y la investigación continuada de ISNPR ayudarán a facilitar una transformación en psiquiatría para abordar mejor la morbilidad global sustancial de las enfermedades mentales, reconociendo y aceptando la dieta y la nutrición como factores centrales que determinan tanto la salud física como la mental.

Jerome Sarris^{1,2}, Alan C. Logan³, Tasnime N. Akbaraly^{4,5}, G. Paul Amminger⁶, Vicent Balanza-Martinez⁷, Marlene P. Freeman⁸, Joseph Hibbeln⁹, Yutaka Matsuoka¹⁰, David Mischoulon¹¹, Tetsuya Mizoue¹², Akiko Nanri¹², Daisuke Nishi¹³, Natalie Parletta¹⁴, Drew Ramsey¹⁵, Julia J. Rucklidge¹⁶, Almudena Sanchez-Villegas^{17,18}, Andrew Scholey², Kuan-Pin Su^{19,20}, Felice N. Jacka²¹⁻²⁴

¹Department of Psychiatry, University of Melbourne, Melbourne Clinic, Melbourne, Australia; ²Centre for Human Psychopharmacology, Swinburne University of Technology, Hawthorn, Australia; ³CAMNR, Calabasas, CA, USA; ⁴Inserm U1198, Montpellier, France; EPHE, Paris, France; University Montpellier 2, Montpellier, France; ⁵Department of Epidemiology and Public Health, University College London, London, UK; ⁶Orygen, The National Centre of Excellence in Youth Mental Health, Australia; ⁷Teaching Unit of Psychiatry and Psychological Medicine, La Fe University and Polytechnic Hospital, University of Valencia Medical School, CIBERSAM, Valencia, Spain; ⁸Perinatal and Reproductive Psychiatry, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA; ⁹National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, NIH, Bethesda, MD, USA; ¹⁰Department of Clinical Epidemiology, Translational Medical Center, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan;

¹¹Depression Clinical and Research Program, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA; ¹²Department of Epidemiology and Prevention, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan; ¹³Department of Mental Health Policy and Evaluation, National Institute of Mental Health, Japan; ¹⁴School of Population Health, University of South Australia, Adelaide, Australia; ¹⁵Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, NY, USA; ¹⁶Department of Psychology, University of Canterbury, Christchurch, New Zealand; ¹⁷Research Institute of Biomedical and Health Sciences, University of Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, Spain; ¹⁸CIBEROBN, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain; ¹⁹Department of Psychiatry and Mind-Body Interface Laboratory, China Medical University Hospital, Taichung, Taiwan; + Graduate Institute of Neural and Cognitive Sciences, China Medical University, Taichung, Taiwan; ²¹IMPACT SRC, School of Medicine, Deakin University, Geelong, 3220, Australia; ²²Murdoch Children's Research Centre, Parkville, Australia; ²³Department of Psychiatry, University of Melbourne, Royal Melbourne Hospital, Melbourne, Australia; ²⁴Black Dog Institute, Road Prince of Wales Hospital, Randwick, Australia

Bibliografía

1. Sarris J, Logan A, Akbaraly T et al. Nutritional medicine as mainstream in psychiatry. *Lancet Psychiatry* 2015;2:271-4.
2. Lai JS, Hiles S, Bisquera A et al. A systematic review and meta-analysis of dietary pattern and depression in community-dwelling adults. *Am J Clin Nutr* 2013;99:181-97.
3. O'Neil A, Quirk SE, Housden S et al. Relationship between diet and mental health in children and adolescents: a systematic review. *Am J Public Health* 2014;104:e31-42.
4. Jacka FN, Ystrom E, Brantsaeter AL et al. Maternal and early postnatal nutrition and mental health of offspring by age 5 years: a prospective cohort study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013;52:1038-47.
5. Akbaraly TN, Brunner EJ, Ferrie JE et al. Dietary pattern and depressive symptoms in middle age. *Br J Psychiatry* 2009;195:408-13.
6. Sanchez-Villegas A, Delgado-Rodriguez M, Alonso A et al. Association of the Mediterranean dietary pattern with the incidence of depression: the Seguimiento Universidad de Navarra/University of Navarra follow-up (SUN) cohort. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:1090-8.
7. Jacka FN, Pasco JA, Mykletun A et al. Association of Western and traditional diets with depression and anxiety in women. *Am J Psychiatry* 2010;167:305-11.
8. Rucklidge JJ, Kaplan BJ. Broad-spectrum micronutrient formulas for the treatment of psychiatric symptoms: a systematic review. *Expert Rev Neurother* 2013;13:49-73.
9. Sarris J, Kavanagh D, Byrne G. Adjuvant use of nutritional and herbal medicines with antidepressants, mood stabilizers and benzodiazepines. *J Psychiatr Res* 2010;44:32-41.

DOI 10.1002/wps.20223

Convirtiéndose en un psiquiatra en Europa: el título es reconocido en toda la Unión Europea, pero ¿cuáles son las diferencias en formación, salario y las horas de trabajo?

La calificación profesional como psiquiatra es reconocida automáticamente en toda Europa y un programa de capacitación nacional cumple los requisitos mínimos de cuatro años de duración de la formación (1,2). Esto es aplicable a los 28 países miembros de la Unión Europea (UE), al igual que a otros países del Área Económica Europea, como Noruega y Suiza (2). Sin embargo, lo que es equivalente en el documento puede no serlo en el ejercicio clínico: los pacientes y el personal de los hospitales cada vez se encuentran con médicos que tienen diferentes antecedentes educativos, dado el mercado abierto europeo y la movilidad de residentes y psiquiatras.

En 2014-2015, la Federación Europea de Residentes en Psiquiatría llevó a cabo una encuesta en torno a la residencia en psiquiatría mediante un cuestionario dirigido a representantes de la asociación nacional de residentes en psiquiatría y sus representantes. Con excepción de Chipre, República Checa, Latvia, Luxemburgo y España, se abarcaron todos los países de la Unión Europea.

Un médico práctico que tiene una formación de posgrado en psiquiatría y califica como un especialista, se denomina psiquiatra. Sólo en los países de habla alemana, es decir, Austria, Alemania, Suiza y Liechtenstein, el especialista tiene el título de "psiquiatra y psicoterapeuta" (2), aunque la formación en psicoterapia sea una parte obligatoria de la residencia psiquiátrica en casi todos los países europeos (3).

Si bien las habilidades en psicoterapia se consideran ampliamente esenciales para los psiquiatras, el número de pacientes a los cuales deben administrar psicoterapia los residentes es variable y puede ser de un mínimo de cero, como en Estonia (4). En algunos países, por ejemplo, Países Bajos, la psiquiatría infantil y de la adolescencia es una subespecialidad de la psiquiatría del "adulto". En otros países (25 de 31) es una especialidad separada con hasta 600 residentes (según se informó en el Reino Unido). Sin embargo, sólo en Bélgica el título específica que un psiquiatra se especializa en adultos ("psiquiatra del adulto") (2). Un título como "psiquiatra general" (otorgado en el Reino Unido) podría ayudar a diferenciar subespecialidades y subrayar el equilibrio de los elementos técnicos y no técnicos de la atención (5).

A fin de igualar el requisito mínimo en la Unión Europea, la duración de la residencia debe ser de cuatro años o más. Las duraciones de residencia máximamente requerida son siete años en Irlanda y seis años en Austria, Finlandia, Suiza y el Reino Unido. La residencia no está nacionalmente normalizada en cuatro de 31 países (Bélgica, Finlandia, Francia y Grecia), lo que subraya el reto de establecer un examen europeo único y unificado. En algunos países es necesario rotar en un hospital universitario (seis meses en Francia) o en una sala de psiquiatría en un hospital general (seis meses en Grecia), o invertir 12 meses en otro hospital (Suiza), lo que obliga a los residentes a rotar de

lugar de trabajo. La atención ambulatoria se implementa intensamente en Finlandia, donde la mitad de la residencia tiene que llevarse a cabo en atención ambulatoria. En general, los programas académicos nacionales todavía están definidos principalmente por la duración total y la duración de las rotaciones en (subespecialidades) pese a las ventajas de la formación basada en la competencia (que también pueden facilitar un examen pan-europeo).

Las condiciones de trabajo adecuadas, que comprenden horas de salario y de trabajo, son esenciales para la residencia clínica de gran calidad. Los residentes en países de la Unión Europea trabajan de 35 (Bulgaria) a 65 horas (Malta, incluidas las horas de guardia) por semana. Los países que no son de la Unión Europea se caracterizan por menos horas de trabajo: 35 horas de trabajo en Belarús, Rusia, Serbia y Ucrania. Los ingresos varían desde 90€ por mes en Ucrania, hasta más de 4000€ en Suiza, es decir, en algunos países los residentes ganan 44 veces más que en otros. Los cinco países principales en términos de salarios mensuales promedio, que principalmente comprenden las horas de guardia, después de la deducción de impuestos son Suiza, Suecia y el Reino Unido ($\geq 4.000€$), Noruega (3,400€) y Alemania (2,900€), en tanto que los salarios mensuales mínimos se pagan en Ucrania (90€), Bulgaria (140€), Belarús (150€), Rusia (150-500€) y Rumania (400€). En Portugal (1.200€) es común que los residentes pasen un periodo en el extranjero, durante el cual su institución les sigue remunerando. A los residentes en Bélgica les pagan (1.900 a 2.400€ por mes) sus supervisores, lo cual puede ocasionar conflictos de interés. Notablemente, todos los aspectos de la formación (sobre todo partes de los programas de psicoterapia) no tienen ningún costo para los residentes (4), lo que reduce su ingreso para el gasto.

En casi todos los países (17 de 31), muy pocos médicos optan por la psiquiatría como su especialidad. Sin embargo, se carece de iniciativas que aumenten el alistamiento. En consecuencia, en 16 países, no todos los puestos vacantes están llenos y sólo en algunos países (por ejemplo, Grecia) la demanda de puestos para residencia supera las aperturas.

En consecuencia, las características de la residencia en psiquiatría varían ampliamente en toda Europa, pese a un mercado laboral abierto en el que los especialistas a menudo trabajan en países extranjeros. El hecho de que la calificación de los psiquiatras sea equivalente en toda Europa, debiera estimular la cooperación internacional al volver a diseñar los programas de capacitación. La guía y el apoyo por organizaciones internacionales como la Federación Europea de Residentes en Psiquiatría (6), la Asociación Europea Psiquiátrica (7), la Unión Europea de Especialistas Médicos (8), la Organización Mundial de la Salud y la WPA son decisivas para facilitar la armonización de los programas académicos. Para mejorar la implementación local, se debe establecer un sistema internacional de inspecciones de programa de residencia.

*Franziska Baessler¹, Florian Riese²,
Mariana Pinto da Costa³, Livia de Picker⁴, Olga Kazakova⁵,
Athanasios Kanellopoulos⁶, Roland Grassl⁷, Thomas Gargot⁸,
European Federation of Psychiatric Trainees,
Marisa Casanova Dias⁹*

¹Faculty of Medicine, University of Berne, Berne, Switzerland; ²Division of Psychiatry Research and Psychogeriatric Medicine, Psychiatric University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland; ³Hospital de Magalhaes Lemos, University of Porto, Porto, Portugal; ⁴Collaborative Antwerp Psychiatric Research Institute, University of Antwerp, Antwerp, Belgium; ⁵Psychiatric Department, Psychiatric Clinic of Minsk City, Minsk, Belarus; ⁶Evgenidion Therapeftirion, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece; ⁷University Clinic for Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy, Vienna, Austria; ⁸Service de Pédopsychiatrie, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Paris, France; ⁹Barnet, Enfield and Haringey NHS, Trust, London, UK

Bibliografía

1. European Union. Directive 2013/55/EU of the European Parliament and of the Council of 20 November 2013 amending Directive

- 2005/36/EC on the recognition of professional qualifications and Regulation (EU) No. 1024/2012 on administrative cooperation through the Internal Market Information System ('the IMI Regulation'). Official Journal of the European Union, L 354, December 28, 2013.
2. European Union. Directive 2005/36/EC of the European Parliament and of the Council of 7 September 2005 on the recognition of professional qualifications. Official Journal of the European Union, L 255/25, September 30, 2005.
3. Lotz-Rambaldi W, Schöfer I, ten Doesschate R et al. Specialist training in psychiatry in Europe – Results of the UEMS-survey. *Eur Psychiatry* 2008;23:157-68.
4. Fiorillo A, Luciano M, Giacco D et al. Training and practice of psychotherapy in Europe: results of a survey. *World Psychiatry* 2011;10:238.
5. Maj M. Technical and non-technical aspects of psychiatric care: the need for a balanced view. *World Psychiatry* 2014;13:209-10.
6. European Federation of Psychiatric Trainees. EFPT recommendations on standards of psychiatric training. European Federation of Psychiatric Trainees, 2013.
7. Mayer S, van der Gaag RJ, Dom G et al. European Psychiatric Association (EPA) guidance on post-graduate psychiatric training in Europe. *Eur Psychiatry* 2014;29:101-16.
8. European Union of Medical Specialists. European framework for competencies in psychiatry. European Union of Medical Specialists, 2009.

DOI 10.1002/wps.20259

Secretaría de la WPA: el enlace global con las Sociedades Miembro

ROY ABRAHAM KALLIVAYALIL

WPA Secretary General

La secretaria de la WPA está ubicada en el Hospital Psiquiátrico de Ginebra, en un entorno espléndido, en un campo lleno de árboles bellos y espacios abiertos con un verdor exuberante. Son las oficinas centrales de la WPA.

Siempre desde el establecimiento de la asociación, la Secretaría de la WPA solía mudarse con los jefes de la oficina incumbentes. A medida que creció el tamaño de nuestra oficina, resultó cada vez más evidente la necesidad de una secretaría permanente. Además de administrar la WPA, necesitamos un lugar para mantener nuestros valiosos documentos en custodia protegida.

Hubo varios motivos por los cuales se seleccionó Ginebra como la ubicación de la secretaria. Era la ciudad donde estaban situadas las oficinas centrales de la Organización Mundial de la Salud (WHO) y el trabajar en cercanía y en colaboración con la Organización Mundial de la Salud en los aspectos relativos a la salud mental era una ventaja evidente. Sin embargo, el factor más importante fue el ofrecimiento del Hospital de la Universidad de Ginebra para proporcionar un espacio libre e instalaciones a la WPA para su secretaría en su campus. En muchos sentidos, esto puede considerarse como un regalo para los psiquiatras del mundo por parte de esa Universidad. La secretaría permanente de la WPA en Ginebra se formó cuando MB Gruson (Director General del Hospital) y A. Okasha (presidente de la WPA) el 6 de septiembre del 2004 “acordaron una colaboración” entre la WPA y el Hospital de la Universidad de Ginebra. Este acuerdo es válido para un periodo inicial de 20 años y a partir de entonces está sujeto a renovación.

La Secretaría de la WPA proporciona el enlace global con las 135 sociedades miembro y más de 200.000 miembros. Las sociedades miembro son los componentes más importantes de la WPA, y la Secretaría las mantiene informadas en

torno a los debates y decisiones del Comité Ejecutivo, otros Comités y la Asamblea General de la WPA. Así mismo, la Secretaría General relaciona las opiniones e inquietudes de las sociedades miembro con estos organismos y transmite decisiones y acciones de nuevo a ellos.

La Secretaría hace todo el esfuerzo para mantenerse en contacto constante con las sociedades miembro y proporciona información que procuran ellas. Coordina el proceso de admisión de las sociedades integrantes, las asociaciones afiliadas y los miembros individuales afiliados. Brinda apoyo logístico al presidente de la WPA y su dirección y hace los arreglos para sus reuniones de negocios.

El Secretario General de la WPA está a cargo de la Secretaría de la WP y es el responsable de las tareas administrativas de la WPA. Contamos con 18 Representantes Zonales que constituyen la Junta de la WPA. La Junta asesora al comité ejecutivo y a la Asamblea General sobre el trabajo de la WPA y ayuda a fortalecer la colaboración entre las sociedades miembro y para la implementación del Plan de Acción de la WPA. A través de la Secretaría, el Secretario General, coordina el trabajo de los Representantes de Zona y sirve de enlace entre y ellos y los cuerpos de gobierno de la WPA.

Los servicios que proporciona la Secretaría comprenden los siguientes:

- *Noticias de la WPA.* Esta es una publicación trimestral con números que aparecen en marzo, junio, septiembre y diciembre de cada año. Publica noticias y fotografías recibidas de las Sociedades Integrantes, Miembros del Comité Ejecutivo, Representantes de Zona, Secciones Científicas, Asociaciones Afiliadas, etc. Otros aspectos destacados son el mensaje del Presidente de la WPA y una actualización sobre las actividades educativas, publicaciones de la WPA y congresos futuros. Es editado por el Secretario General, y copias digitales y un número limitado de

copias impresas se envían a todas las sociedades miembro y titulares de oficina.

- *Directorio de componentes de la WPA.* Esta base de datos comprende toda la información como direcciones postales, números de teléfono, direcciones de correo electrónico, etc., de todos los titulares de oficina de la WPA, Presidentes y Secretarios de las Sociedades Miembro. Durante cada trienio también se les envía una copia impresa.
- *Biblioteca de la WPA.* Esta se halla ubicada en la Secretaría de Ginebra y tienen varios libros y revistas nuevos. La entrada a la biblioteca no tiene restricciones para las Sociedades Miembro y los titulares de oficina.
- *Salas de archivos de la WPA.* Esta está localizada en el basamento del Hospital de la Universidad de Ginebra. Tenemos restricciones de espacio y ahora se está haciendo lo posible por archivar documentos importantes en medios electrónicos.
- *Archivos Centrales de la WPA.* Estos se mantienen en la Secretaría en formato tanto digital como impreso.
- *Carpetas de información de la WPA.* Estas son editadas y actualizadas cada 3 años para actividades de relaciones públicas y promocionales.
- *Encuesta general de la WPA.* Esta se prepara cada trienio bajo la guía del Comité Ejecutivo y luego se distribuye a todos los integrantes de la WPA. Analiza los logros y las deficiencias y nos ayuda a asumir nuevas direcciones.
- *Manual de procedimientos.* Este se actualiza cada 3 años, lo que refleja cambios en los estatutos y reglamentos adoptados en cada Asamblea General, y prescribe el modo de funcionamiento de la Secretaría y los integrantes de la WPA.
- *Visitantes.* La Secretaría exhorta a las visitas por las Sociedades Miembro y los titulares de oficina. Se registran sus impresiones en un diario de visitantes que se lleva en la oficina.

El Secretario General de la WPA es el jefe de la Secretaría y recibe la asistencia capaz del administrador y del administrador delegado. El administrador está a cargo de gestionar todas las actividades relacionadas con el personal, contactos con las autoridades suizas, asistir a las reuniones del Comité Ejecutivo de la WPA y la Asamblea General de la WPA, enlace con el Hospital de la Universidad de Ginebra, mantener los registros económicos, vigilar los presupuestos para todos los comités permanentes y operativos, etc. El administrador delegado maneja la correspondencia con los elementos de la WPA y responde a preguntas y solitu-

des generales bajo la guía del Secretario General, actualiza las listas de correo, gestiona los correos en masa de la WPA News, el directorio de la WPA, etc. Algunas tareas, como los archivos de copias electrónicas e impresas y el archivar, la organización progresiva de los materiales en las salas de archivos, son realizados en forma conjunta por ellos. La Secretaría trabaja para alcanzar los objetivos, propósitos y misión de la WPA y garantizar el éxito del Plan de Acción 2014-2017 (1). Estamos agradecidos con el Presidente D. Bhugra, el Presidente Electo H. Herman, los miembros del Comité Ejecutivo, los representantes de zona y las

Sociedades Miembro por su constante ayuda y apoyo.

Nuestra meta es lograr que la Secretaría sea un enlace global para los psiquiatras del mundo y responder a sus necesidades y aspiraciones. Esperamos trabajar decididamente hacia el logro de este fin.

Bibliografía

1. Bhugra D. The WPA Action Plan 2014-2017. *World Psychiatry* 2014;13:328.

DOI 10.1002/wps.20265

El borrador versión beta de la ICD-11 está disponible en línea

MARIO LUCIANO

WHO Collaborating Centre for Research and Training in Mental Health, Naples, Italy

El borrador versión beta del capítulo sobre trastornos mentales y de la conducta de la onceava revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (ICD-11) está ahora disponible en línea en <http://apps.who.int/classifications/icd11/browse/l-m/en>.

Además de leer el contenido, los usuarios registrados pueden contribuir activamente al desarrollo del capítulo: a) comentando sobre los materiales disponibles y respondiendo a los comentarios que ya se han hecho; b) dando respuesta a algunas preguntas en torno a la calidad de los materiales; y c) haciendo propuestas de cambios o adiciones a la clasificación.

Las descripciones clínicas y las directrices diagnósticas de la ICD-11 para cada trastorno finalmente tendrán los siguientes elementos: una definición, una serie de términos de inclusión y exclusión, una descripción de las características esenciales (necesarias), una caracterización del límite del trastorno con la normalidad (umbral para el diagnóstico) y con otros trastornos (diagnóstico diferencial), una serie de calificadores/subtipos codificados y una descripción de características de la evolución, presentaciones clínicas relacionadas, características relacionadas con la cultura, presentaciones del desarrollo y caracte-

terísticas relacionadas con el género sexual (véase 1). En la actualidad el borrador beta comprende las definiciones de los diversos trastornos (declaraciones sumarias de casi 100 a 125 palabras cada una), los términos de inclusión y exclusión y en algunos casos las definiciones de los calificativos o subtipos.

Con base en los materiales disponibles, los usuarios registrados pueden apreciar las diversas características de la clasificación revisada que ya se han comentado ampliamente en la literatura científica (por ejemplo 2-13).

Entra ellas está la introducción del agrupamiento de trastornos específicamente asociados al estrés, tales como las nuevas categorías de trastornos por estrés postraumático complejo y el trastorno por duelo prolongado, y una categoría ampliamente revisada de trastorno de adaptación. La reacción aguda al estrés ahora se caracteriza como una respuesta no alterada y clasificada entre «los estados relacionados con las circunstancias psicosociales» (véase 6).

Las definiciones y la subclasificación de los trastornos de la personalidad y del trastorno por ansiedad corporal también se han revisado ampliamente y se han simplificado (véase 2,13) y se están debatiendo acaloradamente en la plataforma del borrador versión beta. El agrupamiento de los trastornos por control de impulsos ahora comprende también el juego patológico y el trastorno por conducta sexual compulsiva (véase 11). Se proporciona un nuevo nombre («trastor-

nos del desarrollo intelectual») y la caracterización para estos trastornos que se consideraban bajo el encabezamiento «retraso mental» en la ICD-10 (véase 10).

En la definición de esquizofrenia, se resaltan las alteraciones de la autoexperiencia además del pensamiento, la percepción, la cognición, la volición y el afecto. Se mantiene el criterio de la duración de un mes y no se señala como criterio obligatorio la alteración funcional, por lo contrario al DSM-5. Se introdujeron calificativos que se refieren a la evolución del trastorno. El trastorno esquizoafectivo se caracteriza transversalmente como un trastorno en el cual se cumplen los requisitos diagnósticos para esquizofrenia y un episodio afectivo dentro del mismo episodio de enfermedad, sea en forma simultánea o a los pocos días, contrario a la caracterización longitudinal del DSM-5 (véase 3).

En el agrupamiento de trastornos afectivos, a diferencia del DSM-5 (véase 4) se mantiene el concepto del episodio mixto, caracterizado por una mezcla o una alternancia muy rápida de síntomas maníacos y depresivos prominentes en casi todos los días durante un periodo de un mínimo de dos semanas. Se introducen las categorías de trastorno bipolar de tipo II y trastorno disfórico premenstrual (véase 4) y ya se está debatiendo la definición proporcionada para este último en la plataforma del borrador versión beta.

En el agrupamiento de los trastornos de la alimentación y de la conducta ali-

mentaria, se han incluido los subtipos de anorexia nerviosa «con peso corporal peligrosamente bajo» y «con peso corporal significativamente bajo», y se ha introducido la nueva categoría de trastorno por restricción o evitación de ingestión de alimento (véase 5).

Ahora se están realizando estudios de campo basados en internet y basados en la clínica sobre la nueva clasificación (véase 1). Los primeros se están implementando a través de la Red Global de Ejercicio Clínico; que en la actualidad comprende cerca de 12.000 médicos de todas las regiones del mundo. Los psiquiatras se pueden registrar en esta red en cualquiera de nueve idiomas en www.globalclinicalpractice.net.

La posibilidad de una interacción entre la ICD-11 y los proyectos de Criterios de Dominio de Investigación (RDoC) también se está considerando. De hecho, los principales objetivos de los dos proyectos (es decir, mejorar la utilidad clínica de los diagnósticos psiquiátricos para el primero, explorando en una forma innovadora los fundamentos etiopatogénicos de la fisiopatología para los segundos) se puede considerar como complementaria, y mucho se puede hacer para reducir la brecha actual entre los constructos de RDoC y algunos fenómenos clínicos que los psiquiatras observan en su ejercicio clínico ordinario, sobre todo en el campo de la psicosis (véase 14-26).

Bibliografía

1. First MB1, Reed GM, Hyman SE et al. The development of the ICD-11 Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines for Mental and Behavioural Disorders. *World Psychiatry* 2015;14:82-90.
2. Creed F, Gureje O. Emerging themes in the revision of the classification of somatoform disorders. *Int Rev Psychiatry* 2012;24:556-67.
3. Gaebel W. Status of psychotic disorders in ICD-11. *Schizophr Bull* 2012;38:895-8.
4. Maj M, Reed GM. The development of the ICD-11 classification of mood and anxiety disorders. *World Psychiatry* 2012; 11(Suppl. 1).
5. Al-Adawi S, Bax B, Bryant-Waugh R et al. Revision of ICD: status update on feeding and eating disorders. *Adv Eat Disord* 2013; 1:10-20.
6. Maercker A, Brewin CR, Bryant RA et al. Diagnosis and classification of disorders specifically associated with stress: proposals for ICD-11. *World Psychiatry* 2013;12:198-206.
7. Maj M. "Clinical judgment" and the DSM-5 diagnosis of major depression. *World Psychiatry* 2013;12:89-91.
8. Wakefield JC. DSM-5 grief scorecard: assessment and outcomes of proposals to pathologize grief. *World Psychiatry* 2013; 12:171-3.
9. Wakefield JC, Schmitz MF. When does depression become a disorder? Using recurrence rates to evaluate the validity of proposed changes in major depression diagnostic thresholds. *World Psychiatry* 2013;12:44-52.
10. Bertelli MO, Salvador-Carulla L, Scutichio D et al. Moving beyond intelligence in the revision of ICD-10: specific cognitive functions in intellectual developmental disorders. *World Psychiatry* 2014;13: 93-4.
11. Grant JE, Atmaca M, Fineberg NA et al. Impulse control disorders and "behavioural addictions" in the ICD-11. *World Psychiatry* 2014;13:125-7.
12. Wakefield JC, Schmitz MF. Uncomplicated depression is normal sadness, not depressive disorder: further evidence from the NESARC. *World Psychiatry* 2014; 13:317-9.
13. Tyrer P, Reed GM, Crawford MJ. Classification, assessment, prevalence, and effect of personality disorder. *Lancet* 2015;385:717-26.
14. Reed GM. Toward ICD-11: improving the clinical utility of WHO's international classification of mental disorders. *Prof Psychol Res Pract* 2010;41:457-64.
15. International Advisory Group for the Revision of ICD-10 Mental and Behavioural Disorders. A conceptual framework for the revision of the ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. *World Psychiatry* 2011;10:86-92.
16. Maj M. Mental disorders as "brain diseases" and Jaspers' legacy. *World Psychiatry* 2013;12:1-3.
17. McGorry PD. The next stage for diagnosis: validity through utility. *World Psychiatry* 2013;12:213-5.
18. Cuthbert BN. The RDoC framework: facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology. *World Psychiatry* 2014;13:28-35.
19. Cuthbert BN; NIMH RDoC Workgroup. The RDoC framework: continuing commentary. *World Psychiatry* 2014;13:196-7.
20. First MB. Preserving the clinician-researcher interface in the age of RDoC: the continuing need for DSM-5/ICD-11 characterization of study populations. *World Psychiatry* 2014;13:54-5.
21. Jablensky A, Waters F. RDoC: a roadmap to pathogenesis? *World Psychiatry* 2014; 13:43-4.
22. Keshavan MS, Ongur D. The journey from RDC/DSM diagnoses toward RDoC dimensions. *World Psychiatry* 2014;13: 44-6.
23. Maj M. Keeping an open attitude towards the RDoC project. *World Psychiatry* 2014; 13:1-3.
24. Parnas J. The RDoC program: psychiatry without psyche? *World Psychiatry* 2014; 13:46-7.
25. Sartorius N. The only one or one of many? A comment on the RDoC project. *World Psychiatry* 2014;13:50-1.
26. Stein DJ. An integrative approach to psychiatric diagnosis and research. *World Psychiatry* 2014;13:51-3.

DOI 10.1002/wps.20262

