

# World Psychiatry

Edición en Español

REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN MUNDIAL DE PSIQUIATRÍA (WPA)

Volumen 9, Número 1



Enero 2011

## EDITORIAL

¿Es posible explicar trastornos mentales complejos al nivel biológico?

M. MAJ

1

## ARTÍCULOS ESPECIALES

Guía de la WPA sobre la salud mental y la atención psiquiátrica en emigrantes

D. BHUGRA, S. GUPTA, K. BHUI, T. CRAIG, N. DOGRA Y COLS.

2

Trastornos de la adaptación: los conocimientos actuales

P. CASEY, S. BAILEY

11

**FORUM: FISIOPATOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA: ¿TENEMOS ALGUNA EVIDENCIA CIENTÍFICA SÓLIDA DE INTERÉS PARA LOS PROFESIONALES CLÍNICOS?**

¿Tenemos alguna evidencia científica sólida de utilidad clínica en torno a la fisiopatología de la esquizofrenia?

S.M. LAWRIE, B. OLABI, J. HALL, A.M. MCINTOSH

19

## Comentarios

En busca de una «prueba biológica» para diagnosticar la «esquizofrenia»: ¿Estamos persiguiendo pistas falsas?

S. KAPUR

32

Biomarcadores diagnósticos en la esquizofrenia:

¿Realmente sabemos lo que estamos buscando?

S.J. WOOD, A.R. YUNG

33

¿Hay una esquizofrenia que diagnosticar?

M.J. OWEN

34

Biomarcadores en la esquizofrenia: necesitamos reconstruir el Titanic

M.S. KESHAVAN, R. BRADY

35

Pruebas objetivas para la esquizofrenia: ventana al futuro

T.D. CANNON

36

La asistencia clínica y la comprensión de la esquizofrenia debieran basarse en los hallazgos y teorías de su fisiopatología

W. STRIK

37

Una búsqueda desesperada de biomarcadores en la esquizofrenia. ¿Qué anda mal?

P. FALKAI

38

## ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

Desigualdades en la prevalencia de la depresión y la conducta suicida relacionadas con los ingresos: una tendencia a 10 años después de la crisis económica

J. HONG, M. KNAPP, A. MCGUIRE

40

¿Son la depresión atípica, el trastorno límite de la personalidad y el trastorno bipolar II manifestaciones superpuestas de una diátesis ciclotímica común?

G. PERUGI, M. FORNARO, H.S. AKISKAL

45

## MÓDULO EDUCATIVO DE LA WPA

Enfermedades físicas en pacientes con trastornos mentales graves. 1. Prevalencia, repercusión de los medicamentos y discrepancias en la asistencia sanitaria

M. DE HERT, C.U. CORRELL, J. BOBES, M. CETKOVICH-BAKMAS, D. COHEN Y COLS.

52

## CARTA AL EDITOR

78

## NOTICIAS DE LA WPA

El 15° Congreso Mundial de Psiquiatría (Buenos Aires, 18 a 22 de septiembre, 2011)

79

Artículos y documentos de la WPA: 2009 a 2010

79

# World Psychiatry

Edición en Español

REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN MUNDIAL DE PSIQUIATRÍA (WPA)

Volumen 9, Número 1



Enero 2011

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)

**Associate Editor:** H. Herrman (Australia)

**Editorial Board** – P. Ruiz (USA), L. Küey (Turkey), T. Akiyama (Japan), T. Okasha (Egypt), A. Tasman (USA), M. Jorge (Brazil).

**Advisory Board** – H.S. Akiskal (USA), R.D. Alarcón (USA), S. Bloch (Australia), G. Christodoulou (Greece), J. Cox (UK), H. Freeman (UK), M. Kastrup (Denmark), H. Katschnig (Austria), D. Lipsitt (USA), F. Lolas (Chile), J.J. López-Ibor (Spain), J.E. Mezzich (USA), R. Montenegro (Argentina), D. Moussaoui (Morocco), P. Munk-Jorgensen (Denmark), F. Njenga (Kenya), A. Okasha (Egypt), J. Parnas (Denmark), V. Patel (India), N. Sartorius (Switzerland), B. Singh (Australia), P. Smolik (Czech Republic), R. Srinivasa Murthy (India), J. Talbott (USA), M. Tansella (Italy), S. Tyano (Israel), J. Zohar (Israel).

## EDICIÓN EN ESPAÑOL

**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)

**Periodicidad:** 3 números al año

ergon

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

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

**Publicidad:** Ergon Creación S. A.

Calle Arboleda, 1. • 28221 Majadahonda, Madrid • Tel. (34) 916 362 930 • Fax (34) 916 362 931  
Plaza Josep Pallach 12 • 08035 Barcelona • Tel. (34) 934 285 500 • Fax (34) 934 285 660

© Copyright World Psychiatric Association

Publicado por Ergon Creación S.A.

Publicación que cumple los requisitos de soporte válido

ISSN: 1697-0683

Composición y compaginación: Ergon Creación S.A.

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 Ergon Creación S.A., del original en lengua inglesa (Volumen 9, Número 1, 2011). La responsabilidad de la traducción recae sólo en Ergon Creación S.A., y no es responsabilidad de la World Psychiatric Association (WPA). Translated by Ergon Creación S.A., from the original English language version (Volumen 9, Número 1, 2011). Responsibility for the accuracy of the Spanish language rests solely with Ergon Creación S.A., and is not the responsibility of the World Psychiatric Association (WPA).

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

LOPD: Informamos a los lectores que, según la ley 15/1999 de 13 de diciembre, sus datos personales forman parte de la base de datos de Ergon Creación S.A. Si desea realizar cualquier rectificación o cancelación de los mismos, deberá enviar una solicitud por escrito a: Ergon Creación S.A. Plaza Josep Pallach 12, 08035 Barcelona.

# ¿Es posible explicar trastornos mentales complejos al nivel biológico?

**MARIO MAJ**

*President, World Psychiatric Association*

El Forum que aparece en este número de *World Psychiatry* y el que publicamos en el número previo (1-7) tienen como propósito ayudar a los profesionales clínicos en ejercicio a orientarse en el enorme volumen de datos que se ha acumulado en los últimos decenios en torno a la fisiopatología de dos trastornos psiquiátricos importantes, la esquizofrenia y la depresión.

Es un hecho que a través de los años ha estado aumentando constantemente la brecha entre el círculo restringido de investigadores que trabajan en este campo y la gran cantidad de profesionales clínicos que atienden a pacientes de todo el mundo. El psiquiatra promedio no sigue el progreso de la investigación biológica con la misma atención y confianza que el médico promedio en las demás ramas de la medicina. No cree siquiera en esta investigación o no espera que la investigación produzca en un futuro cercano algo que le pueda resultar de utilidad práctica para su ejercicio cotidiano. Además, no percibe la acumulación gradual de «evidencia científica» como una indicación de un incremento constante del «conocimiento», sino más bien como un signo de incertidumbre y confusión.

¿Existe algo en la masa de datos biológicos sobre la esquizofrenia y la depresión que en un futuro cercano prometa alguna utilidad para el ejercicio clínico cotidiano? Esta es la cuestión que se esperaba que los dos foros abordaran y el lector verá que los puntos de vista expresados por los participantes son muy diferentes. Se pueden redirigir esquemáticamente a dos posturas principales

La primera es que estamos en el camino equivocado. Esto puede deberse a que la caracterización actual de los fenotipos (esquizofrenia y depresión) es inadecuada, o a que estos trastornos son muy heterogéneos y en gran parte se superponen entre sí, o porque el nivel biológico en el cual se están desplegando nuestros esfuerzos de investigación actuales (por ejemplo, circuitos neuronales, neurotransmisores) dista mucho de aquel en el cual es factible encontrar una explicación convincente de los trastornos; o porque las disfunciones del cerebro sólo pueden contribuir a una vulnerabilidad a algo que surge en la interacción entre el cerebro y el mundo de las relaciones interpersonales, de manera que se pueden identificar muchas disfunciones cerebrales diferentes en los pacientes con esquizofrenia o con depresión, pero al nivel biológico no se puede delimitar la esencia de estos trastornos.

La segunda postura es que estamos en el camino correcto, pero que estamos lidiando con trastornos que son muy com-

plejos, mucho más que los que son el tema de investigación de las demás ramas de la medicina. Las funciones que se alteran en la esquizofrenia y la depresión son las más complejas de los seres humanos. La mayor parte de ellas implica una interacción entre un órgano complejo como lo es el cerebro y el mundo todavía más complejo de las relaciones interpersonales en el cual todos estamos inmersos. No es de sorprender que la investigación esté avanzando con tanta lentitud y que se estén explorando muchos caminos alternativos. Nuestra tecnología actual y modelación pueden no ser adecuadas para abordar esta complejidad y el futuro tal vez traiga avances muy importantes en este sentido. Además, no podemos esperar que un solo modelo explique todos los componentes del cuadro complejo de la esquizofrenia o la depresión: «la descomposición» de estos trastornos en diversos elementos pueden ser muy útil. Por otra parte, los múltiples modelos que en la actualidad se proponen no debieran considerarse como mutuamente exclusivos: pueden abordar diferentes niveles de complejidad y pueden resultar compatibles entre sí.

El tiempo dirá si es posible explicar trastornos mentales complejos al nivel biológico o si las disfunciones biológicas sólo pueden explicar diversas vías de vulnerabilidad a estos trastornos, cuya identidad surge a un nivel superior. Mientras tanto, esperamos que estos foros ofrezcan a nuestros lectores una imagen clara y accesible en las investigaciones actuales y de las hipótesis que en la actualidad se están postulando.

## **Bibliografía**

1. Hasler G. Pathophysiology of depression: do we have any solid evidence of interest to clinicians? *World Psychiatry* 2010;9:155-61.
2. Drevets WC. Translating progress in depression research to the clinic: one step at a time on a very long road. *World Psychiatry* 2010;9:162-3.
3. Angst J. Biological research into depression: a clinician's commentary. *World Psychiatry* 2010;9:163-4.
4. van Praag HM. Biological psychiatry: still marching forward in a dead end. *World Psychiatry* 2010;9:164-5.
5. Parker G. Major running on the spot. *World Psychiatry* 2010;9:165-6.
6. Belmaker RH. A yes or no answer. *World Psychiatry* 2010;9:166-7.
7. Mann JJ. Clinical pleomorphism of major depression as a challenge to the study of its pathophysiology. *World Psychiatry* 2010;9:167-8.

# Guía de la WPA sobre la salud mental y la atención psiquiátrica en emigrantes

DINESH BHUGRA<sup>1</sup>, SUSHAM GUPTA<sup>2</sup>, KAMALDEEP BHUI<sup>3</sup>, TOM CRAIG<sup>1</sup>, NISHA DOGRA<sup>4</sup>, J. DAVID INGLEBY<sup>5</sup>, JAMES KIRKBRIDE<sup>6</sup>, DRISS MOUSSAOUI<sup>7</sup>, JAMES NAZROO<sup>8</sup>, ADIL QURESHI<sup>9</sup>, THOMAS STOMPE<sup>10</sup>, RACHEL TRIBE<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Institute of Psychiatry, King's College London, De Crespigny Park, London SE5 8AF, UK; <sup>2</sup>East London NHS Foundation Trust, London, UK; <sup>3</sup>Queen Mary School of Medicine and Dentistry, London, UK; <sup>4</sup>Greenwood Institute of Child Health, University of Leicester, UK; <sup>5</sup>European Research Centre on Migration and Ethnic Relations, University of Utrecht, The Netherlands; <sup>6</sup>University Department of Psychiatry, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK; <sup>7</sup>Ibn Rushd University Psychiatric Centre, Casablanca, Morocco; <sup>8</sup>University of Manchester; UK; <sup>9</sup>Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain; <sup>10</sup>Psychiatric University Clinic, Vienna, Austria; <sup>11</sup>School of Psychology, University of East London, London, UK

*El propósito de esta guía es analizar la evidencia científica disponible en la actualidad sobre los problemas de salud mental en trabajadores emigrantes y presentar consejos a médicos y autoridades sanitarias con respecto a cómo proporcionar a los emigrantes servicios psiquiátricos apropiados y accesibles. Se esbozan las tres fases del proceso de migración y las repercusiones pertinentes para la salud mental, así como los problemas específicos de grupos como mujeres, niños y adolescentes, ancianos, refugiados y solicitantes de asilo así como lesbianas, homosexuales, bisexuales e individuos transgénero. Se analizan los conceptos de aflicción cultural, identidad cultural y congruencia cultural. Se describe la epidemiología de los trastornos mentales en emigrantes. Se proporciona una serie de recomendaciones para las autoridades sanitarias, proveedores de servicios y profesionales clínicos, dirigida a mejorar la asistencia psiquiátrica en emigrantes la cual cubre las necesidades especiales de emigrantes en cuanto a la farmacoterapia y la psicoterapia.*

**Palabras clave:** Emigrantes, salud mental, aflicción por pérdida cultural, identidad cultural, congruencia cultural, esquizofrenia, trastornos mentales frecuentes, suicidio, farmacoterapia, psicoterapia, servicios de salud mental.

(World Psychiatry 2011;10:2-10)

La WPA está comprometida a promover la igualdad en el acceso a los servicios psiquiátricos para personas de diferente edad, género, raza y antecedentes étnicos, religión y posición socioeconómica. Como parte de este compromiso, la Asociación decidió que una de las guías a prepararse dentro de su Plan de Acción para 2008-2011 (1,2) se dedicara a la salud mental y la asistencia psiquiátrica en trabajadores emigrantes. Se asignó una Comisión para este fin, la cual preparó el presente documento.

Los psiquiatras trabajan en un mundo cada vez más multicultural, conformado por las migraciones de personas de muchos antecedentes culturales, raciales y étnicos diferentes. Las personas emigran por múltiples motivos: políticos, socioeconómicos y educativos. En la diversidad de las culturas, las características étnicas, las razas y los motivos para la migración pueden dificultar la comprensión de las experiencias de enfermedad en los emigrantes cuyos antecedentes culturales difieren notablemente de los del médico.

La cultura desempeña un papel importante en la presentación de la ansiedad y las enfermedades, y las diferencias culturales tienen una repercusión en el diagnóstico y el tratamiento de las poblaciones de los emigrantes lo cual se debe en parte a la variación lingüística, religiosa y social con respecto al médico que brinda la atención. Además, al parecer la incidencia y la prevalencia de los trastornos psiquiátricos varían en las personas de diferentes antecedentes culturales, debido a una interacción de factores biológicos, psicológicos y sociales. La prestación de asistencia sanitaria necesariamente está sujeta a la influencia de las necesidades de personas de muchas culturas diferentes y es importante que se tomen en cuenta y se comprendan las diferencias culturales para llegar a una impresión diagnóstica y un plan de tratamiento que sean correctos.

## MIGRACION Y SALUD MENTAL EN EMIGRANTES

La migración se define como el proceso de ir de un país, región o lugar de residencia a otro para establecerse. La duración de este nuevo asentamiento varía, pero para los fines de este informe el centro de la atención es en personas que se reubican de manera semipermanente o permanente en otro país. Los emigrantes pueden desplazarse en masa o de manera individual. Por ejemplo, las personas que emigran por motivos económicos o educativos pueden desplazarse en forma individual y en una fecha ulterior se le unen sus familias, en tanto que las personas que emigran a causa de motivos políticos pueden desplazarse *en masa* pero con o sin sus familias (3). Una proporción importante de las personas que emigran se convertirán en una minoría étnica en el nuevo país.

Se ha descrito que el proceso de migración ocurre en tres etapas generales. La primera etapa es la premigración, que implica la decisión y la preparación para desplazarse. La segunda etapa, emigración, es la reubicación física de los individuos de un lugar a otro. La tercera etapa, posmigración, se define como la «absorción del inmigrante en el marco social y cultural de la nueva sociedad». En esta etapa pueden aprenderse reglas sociales y culturales y nuevos roles (4,5). La etapa inicial de la migración puede tener tasas comparativamente más bajas de enfermedades psiquiátricas y problemas de salud que las etapas más avanzadas, debido a la edad más joven en esa etapa, y a los problemas de aculturación y de la potencial discrepancia entre el alcance de las metas y del logro efectivo en las etapas más avanzadas (6). Vale la pena de hacer notar que las etapas no suelen estar bien delimitadas y se mezclan una con otra.

Durante las etapas de la migración, puede haber factores que predispongan a los individuos a los trastornos mentales.

Los factores previos a la migración comprenden la estructura de la personalidad de un individuo, la migración forzada y la persecución, entre otros. Los factores relacionados con la migración comprenden la aflicción por la pérdida cultural. El choque de la cultura, una discrepancia entre las expectativas y los logros, así como la aceptación por el nuevo país son posibles factores subsiguientes a la migración (7,8). En la Tabla 1 se proporciona una guía para la valoración de los factores antes mencionados en los emigrantes.

### Grupos especiales

Algunos grupos tienen factores adicionales que deben tomarse en cuenta en la evaluación y el tratamiento.

#### Mujeres

Las mujeres pueden ser el emigrante principal o pueden seguir al emigrante principal. Sus experiencias en torno a la migración y respuesta al estrés serán diferentes de las de los hombres. Además, los cambios en el rol de género después de la migración y las expectativas del rol de género influirán en la forma en que las mujeres respondan al estrés de la migración al igual que en la adaptación después de la migración. Los cambios crecientes en las características demográficas hacia un mayor número de mujeres que emigran y trabajan tiempo completo significan que está aumentando más el estrés en las mujeres.

#### Niños y adolescentes

Los niños y los adolescentes pueden tener diferentes motivos para emigrar y pueden acompañar a la familia o emigrar por ellos mismos, sobre todo como refugiados o solicitantes de asilo. La separación con respecto a uno o ambos progenitores, como parte de la migración o como una secuela de la misma, puede crear problemas en el apego y el desarrollo subsiguiente. La migración regular estacional de progenitores o la migración serial de familiares y otros de tipos de migración crearán estrés adicional. Los niños pueden tener dificultad para adaptarse tanto en el hogar como en la escuela y los niños mayores pueden terminar cuidando a los más jóvenes.

#### Ancianos

Los motivos para la migración de adultos mayores pueden ser diferentes en comparación con los de los más jóvenes. Las personas ancianas pueden haber emigrado en una etapa más temprana de su carrera y su vida y pueden ya sentirse establecidos en el nuevo país, o bien, pueden emigrar a una edad más avanzada al nuevo país a fin de unirse a su familia. Múltiples peligros de los emigrantes de edad avanzada en relación con racismo, senilidad, género, acceso deficiente a los servicios, pueden funcionar como obstáculos a la búsqueda de ayuda y para la salud (9). La demencia, la depresión y la ansiedad en los ancianos pueden variar según la categoría del emigrante, pero también puede variar la búsqueda de ayuda (9,10).

#### Refugiados y solicitantes de asilo

De acuerdo con la convención de Ginebra, un refugiado es alguien que tiene un «temor bien fundado de ser perseguido

**Tabla 1** Aspectos que se deben abordar en la obtención de la historia clínica en inmigrantes

<i>Premigración</i>
Motivos (p. ej., estudios, económicos, políticos)
Preparación
En grupo o en forma individual
Grado de control con respecto a la migración
<i>Migración</i>
¿Por cuánto tiempo?
¿Por qué?
¿Edad a la llegada?
¿Posible retorno o permanente?
¿Categoría de asilo?
Experiencias previas
<i>Posmigración</i>
Aspiraciones y logros
Culturización y adaptación
Actitudes hacia la nueva cultura
Actitudes de la nueva cultura
Redes de apoyo disponibles y accesibles
<i>Entrevistador</i>
Propios valores, prejuicios
Conciencia de las fortalezas de la propia cultura y sus debilidades

por motivos de raza, religión, nacionalidad, membresía de un grupo social específico o una opinión política, estar fuera del país de su nacionalidad y no puede o debido a tal temor no está dispuesto a conseguir para sí mismo la protección de ese país». Un solicitante de asilo es alguien que ha dejado su país de origen, ha solicitado ser reconocido como refugiado y espera una decisión del nuevo gobierno.

Los refugiados tal vez sean los más vulnerables de todos los grupos de emigrantes a las enfermedades mentales y orgánicas. La falta de preparación, las actitudes del nuevo país, las condiciones de vida precarias, la falta o deficiencia de empleo y el apoyo social variable se añaden a esta vulnerabilidad. Las tasas de trastornos mentales pueden ser elevadas en algunos grupos de refugiados: las de trastornos mentales frecuentes tienen el doble de frecuencia en los grupos de refugiados que en los emigrantes por motivos económicos (11).

El riesgo de trastorno por estrés postraumático y trastornos psiquiátricos se incrementa con la duración de la permanencia en detención (12,13) y también guarda relación con la falta de empleo, la falta de apoyo de la familia y el proceso de asilo complicado (11). Los solicitantes de asilo tienen menos posibilidades de solicitar servicios de salud mental (14,15). Se debe evitar la patologización y la medicalización de las experiencias comunes.

#### Lesbianas, homosexuales, bisexuales e individuos transgénero

Las lesbianas, los homosexuales, los bisexuales y los individuos transgénero pueden desear escapar si su país de origen considera que sus conductas son ilegales. Es posible que tengan problemas para aceptarse así mismos y ser aceptados por otros, lo cual se añade al estrés interiorizado. Es posible que opten por escapar pero las leyes en los nuevos países pueden no permitir esto o las actitudes prevalecientes en el público hacia los individuos transgénero pueden matizar las respuestas sociales. Para los individuos transgénero puede ser una búsqueda de intervención quirúrgica o médica lo que los motive. Las actitudes de la familia, la ego-distonía en el individuo y la homofobia en la nueva sociedad afectarán el asentamiento.

## Sufrimiento por la pérdida cultural

La pérdida en la estructura social y cultura de una persona puede ser causa de una reacción de pena (16). La migración conlleva la pérdida de lo conocido, lo que comprende el lenguaje (sobretudo coloquial y dialecto), las actitudes, los valores, las estructuras sociales y las redes de apoyo. La aflicción por esta pérdida puede considerarse como una reacción saludable y una consecuencia natural de la migración; sin embargo, si los síntomas causan sufrimiento o alteración importante y persisten por un periodo notable, puede estar justificada la intervención psiquiátrica. Eisenbruch (17) ha definido el sufrimiento por la pérdida cultural como una experiencia resultante de la pérdida de estructuras sociales, de valores culturales y la propia identidad. La persona vive en el pasado, es visitado por las fuerzas sobrenaturales del pasado mientras está dormida o despierta y experimenta sentimientos de culpa. Las imágenes del pasado (incluidas las imágenes traumáticas) se entrometen en su vida y le afligen ansiedades, pensamientos mórbidos e ira. Los síntomas del sufrimiento por la pérdida cultural pueden diagnosticarse erróneamente debido a problemas con el lenguaje y la cultura, así como el empleo de criterios diagnósticos occidentales en personas que no son occidentales.

## Identidad cultural

Los cambios psicosociales que experimentan los inmigrantes comprenden aculturación, un proceso que puede ser voluntario o forzado, el cual produce la asimilación de valores culturales, costumbres, creencias y lenguaje de la sociedad mayoritaria (18). Los cambios en las actitudes, los valores familiares, la posición generacional y las afiliaciones sociales pueden presentarse tanto en la cultura mayoritaria como en la minoritaria ya que las dos interactúan; sin embargo, por lo general una cultura tiende a dominar (19).

Los cambios culturales en la identidad pueden ser estresantes y dar por resultado problemas con la autoestima y la salud mental. El contacto de la población inmigrante, o minoritaria, con la nueva sociedad dominante puede llevar a la asimilación, el rechazo, la integración o la desaculturación (4). El rechazo, en el cual el individuo o el grupo minoritario se apartan del grupo mayoritario, puede dar lugar al aislamiento o segregación en casos extremos. La desaculturación, en la cual el individuo o el grupo minoritario experimentan una pérdida de la identidad cultural, alienación y estrés aculturativo, puede desencadenar etnocidio (4). Las tensiones subsiguientes a la migración comprenden el choque y el conflicto cultural, los cuales llevan a un sentido de confusión cultural, sentimientos de alienación y aislamiento y depresión (7). Las actitudes de las nuevas sociedades, que comprenden racismo, combinadas con las tensiones del desempleo potencial, una discrepancia entre logros y expectativas, la adversidad económica, los problemas legales, las condiciones de vivienda deficientes y una carencia general de oportunidades para progresar en la sociedad anfitriona, pueden dar por resultado problemas psiquiátricos en individuos vulnerables.

La culturización puede permitir que los individuos con sufrimiento por la pérdida cultural obtengan una apariencia de equilibrio. Los emigrantes que experimentan la pérdida de su cultura y sentimientos de culpa por dejar su hogar pueden descubrir que a medida que procede la culturización ocurre un

sentido de pertenencia en el nuevo país. La cultura mayoritaria puede parecer menos amenazante y más receptiva a medida que el individuo adquiere más eficiencia lingüística y social en esta nueva cultura. Puede surgir el apoyo social a través de amistades, oportunidades de empleo y atención médica. La integración y la asimilación pueden ayudar a reducir los sentimientos de pérdida y aflicción al comenzar el emigrante a incorporar aspectos de la cultura mayoritaria.

En la culturización, la interacción de la cultura del emigrante con la cultura mayoritaria del nuevo país es un proceso dinámico y recíproco que puede producir cambios en el grupo cultural más amplio, favoreciendo la capacidad de las personas de la cultura dominante para apreciar mejor y comprender aspectos de la cultura del inmigrante y de conocer algunas de las necesidades de los que han inmigrado.

## Congruencia cultural

La densidad étnica, es decir, el tamaño de un grupo étnico específico en proporción a la población total en una zona específica, puede ser un factor que influya en las tasas de trastornos psiquiátricos en las minorías étnicas. Además, puede ocurrir un sentido de enajenación si las características culturales y sociales de un individuo difieren de las de la población circundante, en tanto que tiende a ocurrir un sentido de pertenencia si el individuo y la población circundante tienen características culturales y sociales similares.

Un incremento de la densidad étnica puede mejorar el apoyo social y la adaptación de algunos individuos que han inmigrado y a la vez aumentar la tensión en otros, sobre todo si existe un conflicto cultural entre el individuo y su cultura de origen (8). Esto puede explicar parte de los resultados contradictorios de estudios sobre la relación entre la densidad étnica y la incidencia de enfermedades mentales en grupos minoritarios étnicos. Por ejemplo, se observó una correlación inversa entre la frecuencia de la esquizofrenia en minorías étnicas no blancas en Londres y la proporción de esas minorías en la población local; se planteó la hipótesis de que el incremento de la exposición o una falta de protección del estrés pueden incrementar la frecuencia de esquizofrenia en minorías étnicas no blancas (20); sin embargo, un estudio previo no respaldó la hipótesis de la densidad étnica para explicar el incremento de la frecuencia de esquizofrenia en grupos de inmigrantes (21).

Es importante tomar en cuenta la naturaleza de la sociedad de la que un individuo ha emigrado y de aquella en la cual ha inmigrado, así como las características sociales del individuo que ha emigrado, para determinar cuán bien una persona se adaptará durante el proceso de migración.

Las sociedades sociocéntricas o colectivistas resaltan la cohesividad, los vínculos potentes entre los individuos, la solidaridad de grupo, la interdependencia emocional, el tradicionalismo y una identidad colectiva. Las sociedades egocéntricas o individualistas resaltan la independencia, los nexos laxos entre los individuos, la independencia emocional, el liberalismo, la autosuficiencia, la iniciativa individual y la autonomía. Bhugra (22) ha planteado la hipótesis de que los individuos que emigran desde sociedades predominantemente sociocéntricas o colectivistas hacia una sociedad que es predominantemente egocéntrica o individualista, tienen posibilidades de presentar problemas para adaptarse a la nueva cultura, sobre todo si los individuos son sociocéntricos en su propio sistema de creencias.

Una falta consecutiva de un sistema de apoyo social adecuado, una discrepancia entre las expectativas y los logros y una baja autoestima pueden ser el resultado de esta discordancia en la cultura entre el individuo y la población que lo rodea.

Un incremento de la densidad étnica ayuda a disminuir la tensión del individuo en esta situación, sobre todo al brindar un sistema de apoyo social. Por ejemplo, una persona que emigra a Estados Unidos, una sociedad predominantemente egocéntrica, desde Vietnam, una sociedad predominantemente sociocéntrica, puede sentirse aislada y enajenada, sobre todo si el individuo tiene una perspectiva sociocéntrica. Los sentimientos de aislamiento y enajenación pueden estar reducidos y el apoyo social ser mejor si otras personas de Vietnam, con perspectivas sociocéntricas, rodean a esta persona en el lugar del reasentamiento; sin embargo, el individuo sociocéntrico puede permanecer en la periferia de la sociedad del nuevo país ya que no puede lograr la fluidez lingüística y social de la cultura dominante.

El sufrimiento por la pérdida cultural también puede minimizarse si el inmigrante puede mantener vínculos con la cultura de origen, sea a través de un incremento de la densidad étnica, un mejor apoyo social o el mantenimiento de las creencias y prácticas religiosas. Las personas que emigran desde una cultura predominantemente sociocéntrica hacia una sociedad que es de naturaleza predominantemente egocéntrica pueden experimentar pocos problemas y una transición relativamente fácil a la nueva cultura si en su mayor parte son egocéntricas o individualistas en su perspectiva. En este caso, un incremento de la densidad étnica puede tener desventajas y exacerbar o causar conflictos culturales y tensión mental.

## EPIDEMIOLOGÍA DE LOS TRASTORNOS MENTALES EN EMIGRANTES

### Esquizofrenia

Ødegaard (23) fue el primero en comunicar que las tasas de esquizofrenia en noruegos que habían emigrado a Estados Unidos eran más altas con que en los noruegos que residían en Noruega. Observó que el pico de las tasas de ingresos hospitalarios ocurría 10 a 12 años después de la migración y vio esto como resultado de la migración.

Después, varios estudios han demostrado que los emigrantes, sobre todo los afrocaribeños en Reino Unido y Países Bajos, tienen tasas de esquizofrenia de 2,3 a 16 veces mayores que las de las poblaciones blancas locales (24,25). En un análisis sistemático reciente se ha comunicado un incremento de tres tantos en el riesgo de esquizofrenia en inmigrantes.

Cochrane y Bal (27) demostraron que las tasas de ingreso de pacientes con esquizofrenia estaban elevadas en irlandeses, pakistaníes, caribeños e inmigrantes nacidos en la India. Postularon (28) diversas hipótesis para explicar estas diferencias, las cuales se consideran brevemente a continuación.

La primera hipótesis planteaba que los países de origen tenían altas tasas de esquizofrenia. Sin embargo, en otro estudio realizado en el Caribe (29-32) no se comunicó ningún incremento. Se ha demostrado que las tasas de esquizofrenia en Reino Unido son más altas en la generación más joven (segunda) de afrocaribeños, lo que indica que factores genéticos pueden no desempeñar un papel y que sean importantes otros factores sociales y ambientales (33,34).

Una segunda hipótesis postulaba que la esquizofrenia pre-dispone a la migración. El individuo con esquizofrenia se siente inquieto y esto contribuye al desplazamiento potencial a través de las fronteras. Sin embargo, no sólo se dispone de escasos datos que respalden esto, sino que si ese fuera el caso, las tasas serían elevadas en todo grupo de emigrantes, lo cual no es lo que se ha comunicado.

Una tercera hipótesis proponía que la migración produce estrés. La migración y las pérdidas relacionadas son sucesos vitales importantes y pueden contribuir a la génesis de la esquizofrenia. Sin embargo, como lo demostró Ødegaard (23), las tasas máximas ocurren 10 a 12 años después de la migración. Está demostrado que la separación con respecto a los progenitores es más frecuente en afrocaribeños que en surasiáticos y también en comparación con testigos de la población (35), lo cual puede señalar que los patrones de apego inseguro pueden contribuir al sentido desarticulado de lo propio, afectando de esta manera la identidad cultural.

Una cuarta hipótesis planteaba que se trataba de un diagnóstico equivocado de esquizofrenia, debido a la falta de concienciación de la cultura y las normas de los emigrantes (36, 37). Bhugra et al., (38) demostraron que en su muestra de Trinidad los delirios de persecución eran infrecuentes, pero las alucinaciones visuales eran más frecuentes que en el grupo de Londres. Stompe et al., (39) también observaron diferencias culturales en los síntomas.

Se ha demostrado que la densidad étnica es un factor importante para comprender las tasas elevadas de esquizofrenia en algunos grupos de inmigrantes (20,40). Bhugra (22) postuló que la congruencia cultural, cuando las personas con valores culturales similares viven cerca entre sí, pueden ser más importantes en este sentido. Se necesitan urgentemente más investigaciones para cartografiar la congruencia cultural y la densidad étnica con los datos epidemiológicos.

Parker y Kleiner (41) propusieron la hipótesis de que una discrepancia entre los logros y las expectativas puede haber contribuido a las tasas elevadas de psicosis en su muestra. Esto se ha reproducido en Londres, sobre todo para la discrepancia entre las aspiraciones y los logros en la vivienda (42,43), lo cual puede afectar a la autoestima de un individuo. Es necesario explorar más por qué esta falta de autoestima desencadena esquizofrenia y no depresión. La hostilidad racial no es infrecuente y puede contribuir también a la baja autoestima (44). Veling et al., (45) descubrieron que una discriminación percibida coincidía con las tasas de psicosis en inmigrantes.

### Trastornos mentales frecuentes

Se han realizado diversos estudios demográficos en el Reino Unido que han analizado las tasas de trastornos mentales frecuentes en inmigrantes. Los hallazgos no han sido del todo congruentes. No es sorprendente que inmediatamente después de la migración los individuos se sientan optimistas y esperanzados y por tanto muestren bajos grados de depresión y ansiedad, los cuales pueden cambiar cuando se comienzan a establecer, a sentirse decepcionados por la nueva cultura y tal vez su propia cultura y comenzar a rumiar en torno a las pérdidas que han afrontado, lo cual da por resultado depresión. Algunos estudios muestran que las tasas de trastornos mentales frecuentes en los inmigrantes son más altas que en los miembros de

la nueva cultura, pero otros demuestran que no hay ninguna diferencia o que las tasas son más bajas (46-48).

El estudio EMPIRIC realizado en el Reino Unido informó que las mujeres pakistaníes tenían 1,37 veces más posibilidades y las mujeres bangladesíes tenían 0,65 veces menos posibilidades de tener trastornos mentales frecuentes (48). De la misma serie de datos, Weich et al., (47) observaron que las mujeres mayores de origen hindú y pakistaní (de 55 a 74 años de edad) tenían tasas más altas de trastornos mentales frecuentes. Esto puede reflejar el periodo transcurrido desde la migración y merece más estudio. Una posibilidad es que el inmigrante se sienta atrapado y adquiera un sentido de desengaño que pueda llevar a la depresión. Gilbert y Allan (49) asociaron el confinamiento en un campo con la desesperanza aprendida. Nazroo (46) comunicó que quienes habían inmigrado antes de los 11 años de edad o que habían nacido en Gran Bretaña tenían muchas más posibilidades (2,5 veces más para los caribeños y el grupo hindú y 1,5 veces más en las muestras de individuos de Bangladesh y de Pakistán) de que se les estableciera un diagnóstico de un trastorno por ansiedad. Los que hablaban bien inglés tenían sobre todo más posibilidades de que se les diagnosticara un trastorno por ansiedad.

### Trastorno por estrés postraumático

Los refugiados políticos o los que escapan a la guerra o a los desastres naturales responden de manera diferente al trauma (50). Jenkins (51) observó que las mujeres salvadoreñas refugiadas en Norteamérica explicaban su sufrimiento como «nervios» —una categoría cultural que incluye disforia, achaques y ataques subjetivos de una sensación intensa de calor los cuales son una respuesta normativa culturalmente creada a los factores estresantes anormales—. Se han descrito experiencias similares entre refugiados tibetanos (52) y de Khmer (53).

### Suicidio y tentativa de suicidio

Se ha demostrado que las tasas de tentativa de suicidio y suicidio consumado son elevadas en la diáspora de mujeres surasiáticas en todo el mundo (54). Las tasas aumentan en las mujeres más jóvenes de 18 a 25 años de edad, pero no en las adolescentes (55,56). Este incremento alrededor de los 18 años de edad indica que cuando las mujeres comienzan a independizarse y abrirse camino en el mundo, puede influir un elemento de conflicto cultural con sus progenitores o familiares. Al comparar la identidad cultural entre adolescentes y sus progenitores, se observó que los adolescentes que tomaban sobredosis tenían puntos de vista menos tradicionales que sus progenitores. McKenzie et al., (57) observaron que las tasas de suicidio eran más altas que lo esperado en mujeres asiáticas mayores.

Las tasas de suicidio en emigrantes británicos, neozelandeses e irlandeses a Australia fueron más altas en comparación con las tasas observadas en sus países de origen (58). Las tasas bajas entre sudeuropeos fueron explicables como resultado de las verificaciones de salud premigratorias. Morrell et al., (59) también informaron que en Australia las tasas en noreuropeos eran más altas, en tanto que las mujeres mediorientales mostraban tasas muy bajas. La posición socioeconómica en los hombres (60), las transiciones culturales y las tensiones en las mujeres (61) y la calidad de vida y funcionamiento emocional (62) son algunos de los factores que influyen en las tasas de suicidio.

## ASISTENCIA PSIQUIÁTRICA EN EMIGRANTES

En la tabla 2 se enumera una serie de recomendaciones para las autoridades sanitarias, los prestadores de servicios y el personal clínico, cuyo propósito es mejorar la asistencia psiquiátrica en emigrantes. En las siguientes secciones se resaltan algunos aspectos más específicos.

### Salud física

La salud física de los emigrantes debe explorarse en toda evaluación por diversos motivos. Es posible que los trastornos mentales se estén ocultando bajo enfermedades infecciosas, las cuales pueden influir en su presentación. Los trastornos físicos pueden ser afectados por problemas psiquiátricos. Los individuos de países tradicionales pueden no creer en el dualismo de mente y cuerpo y pueden presentar síntomas somáticos que pueden volverse médicamente inexplicables y por tanto dar lugar a evaluaciones diagnósticas innecesarias, a menudo entrometidas que aumentan el estrés. El médico debe llevar a cabo una exploración física completa y los estudios diagnósticos que sean necesarios, así como dar una explicación clara de lo que se ha hecho.

### Tratamiento farmacológico

Debido a la diferente farmacocinética y farmacodinamia de los psicofármacos, diversos grupos étnicos muestran una mayor vulnerabilidad a los efectos secundarios. Con un esquema de dosis fija de haloperidol, los asiáticos experimentaron un número de efectos secundarios extrapiramidales notablemente mayor que los blancos (63).

Se ha informado que los hispanoamericanos necesitan la mitad de la dosis de un antidepresivo tricíclico para lograr el beneficio terapéutico y son más sensibles a los efectos secundarios (64). Se dice que los afroestadounidenses tienen más riesgo de presentar toxicidad por el litio, a causa de que es menos eficaz la vía de contratransporte de litio y sodio, un mecanismo genéticamente determinado que intercambia litio intracelular por el sodio extracelular (65). Por consiguiente, el personal clínico debe estar al tanto de las diferencias en los inmigrantes y asegurarse de que los pacientes comiencen con dosis bajas y luego aumentarlas gradualmente.

Diferentes culturas tienen diferentes actitudes y expectativas con respecto a la medicación. A las personas les puede parecer que los fitofármacos son más naturales y aceptables. Los grupos étnicos con una fuerte tradición de plantas medicinales pueden tener creencias antitéticas al ejercicio avanzado de la psicofarmacología. Es posible que los pacientes preparen en sus casas productos herbarios, que ajusten las dosis, que esperen un alivio rápido, que los efectos secundarios sean mínimos y que el cambio a un nuevo esquema sea sencillo (66). Si una medicación no satisface estos ideales, se suspenderá y se descredite el modelo de enfermedad correspondiente.

Las actitudes culturales también afectan a la interpretación de los efectos secundarios, lo cual puede encajar en los modelos explicativos que tiene el paciente. Por ejemplo, el efecto secundario del litio se considera que es general, pero algunos efectos transmiten un significado culturalmente sobresaliente (67). A los pacientes chinos con litio administrado a largo plazo no les perturba la polidipsia y la poliuria, pues estas son

**Tabla 2** Recomendaciones para mejorar la asistencia psiquiátrica en inmigrantes

*Autoridades sanitarias*

- Se han de establecer políticas claras que tomen en cuenta los derechos humanos de inmigrantes, refugiados y buscadores de asilo.
- Se deben proporcionar los recursos adecuados según las necesidades.
- Se debe contar con recursos adecuados para capacitación, incluida la capacitación en la competencia cultural.
- Deben participar diferentes representantes del gobierno, (p. ej., salud, educación, jurisprudencia, hogar, asuntos externos).
- Los cambios en los criterios de admisión se deben analizar con los interesados, en vez de imponerse de manera arbitraria.
- Se debe llevar a cabo educación al público y mensajes de salud mental pública para refugiados, solicitantes de asilo e inmigrantes.

*Prestadores de servicios*

- Se debe contar con servicios separados o integrados, pero es esencial que no haya obstáculos para la búsqueda de ayuda.
- Los servicios deben ser culturalmente sensibles, geográficamente accesibles y emocionalmente apropiados.
- Se debe proporcionar capacitación en la competencia cultural y hay que tomar en cuenta las medidas necesarias para lograr esto.
- Se deben emplear cuando es lo indicado otros modelos, como el agente de la cultura o el enlace cultural.
- Se ha de realizar la investigación constante de los factores epidemiológicos, junto con los métodos cualitativos, a fin de evaluar y vigilar las entidades patológicas.
- Se deben llevar a cabo supervisiones constantes sobre la accesibilidad, la aceptabilidad y el empleo de los tratamientos.

*Personal clínico*

- El personal clínico debe tener acceso a recursos que les informen de aspectos culturales específicos.
- La conciencia cultural y la capacitación en la competencia deben ser obligatorias y las actualizaciones regulares deben ser parte de esto.
- El personal clínico debe proporcionar servicios culturalmente apropiados relacionados con el lenguaje y otras necesidades de inmigrantes, refugiados y solicitantes de asilo. Los niños, los ancianos y otros grupos especiales deben tener satisfacción sus necesidades.
- El personal clínico pueden desear comentar y prestar servicios específicos, sean basados en el trastorno (p. ej., trauma) o basados en el género sexual.
- Siempre que sea posible, los problemas psiquiátricos de inmigrantes, refugiados y solicitantes de asilo deben ser parte del programa de formación y capacitación de los médicos.
- La formación cultural es de interés de todos y debe ser parte de la formación de otros profesionales relacionados con la salud, incluidos los médicos de atención primaria.

compatibles con la percepción de que es buena la eliminación excesiva de las toxinas del organismo, pero no ven con buenos ojos la fatiga, ya que puede significar una pérdida de la energía vital (67).

El apego al tratamiento está sujeto a la gran influencia de la calidad de la relación médico-paciente. El concepto del médico como un experto en tratar en colaboración trastornos crónicos, que en la actualidad es fomentado por las organizaciones profesionales y los grupos de pacientes en Occidente, podría no apearse al «buen» médico en otras culturas, donde se prefiera un estilo más autoritario y directivo. Cuando han estado en conflicto los grupos culturales del paciente y del médico, esto puede reflejarse en el consultorio y dar lugar a una transferencia cultural y a una contratransferencia que modificará el apego al tratamiento (68). De hecho, se dice que el menor cumplimiento de los tratamientos psiquiátricos que se observa en los afroestadounidenses es resultado de este factor (69).

Las costumbres alimentarias culturales también tienen una repercusión directa en la farmacocinética de un fármaco. La

isoenzima CYP3A4 es inhibida por el jugo de toronja y la CYP1A2 por la cafeína y esta última es activada por los vegetales crucíferos (col, brócoli y col de Bruselas) y el tabaquismo. La activación de la enzima CYP1A2 por los hidrocarburos aromáticos policíclicos que están presentes en el humo del cigarrillo desencadena un descenso de las concentraciones plasmáticas de antidepresivos y antipsicóticos (70). El tabaquismo es afectado por los valores religiosos y por tanto las tasas son muy variables entre los grupos étnicos. El asar la carne en calor seco también produce hidrocarburos aromáticos policíclicos, de manera que ocurrirá la activación de la CYP1A2 en lugares donde esto es frecuente, como en Turquía y en muchos países asiáticos.

El empleo de medicinas complementarias, a menudo no declaradas al médico, ya sea porque no se le dé importancia o porque se considere que los médicos no lo comprenderán, puede ser causa de interacciones farmacológicas. El hipérico (hierba de San Juan) y el regaliz (que se suelen utilizar en la medicina china tradicional) aumentan las concentraciones plasmáticas de metabolitos activos de tricíclicos y pueden producir efectos secundarios importantes (71). Otros medicamentos tradicionales pueden contener grandes cantidades de metales pesados —p. ej., oro, plata, cobre, níquel, bario, plomo, mercurio, cinc, antimonio y hierro— que pueden ser causa de toxicidad. Las prescripciones relacionadas de cambios en la alimentación y la ingesta de líquidos influirán en la absorción y la acción de medicamentos. Los rituales religiosos como el ayuno total o parcial también pueden modificar la eficacia y la tolerabilidad de un fármaco prescrito.

Los médicos deben evaluar las actitudes hacia los medicamentos, las expectativas de sus acciones, las creencias religiosas, el tipo de alimentación y el consumo de tabaco y alcohol. Siempre vale la pena de comenzar con una dosis baja, aumentarla gradualmente, vigilar los efectos secundarios y mantener al paciente y a sus cuidadores lo más informados que sea posible.

## Psicoterapias

Los inmigrantes afrontan dificultades específicas al buscar asistencia de servicios de psicoterapia, lo cual se debe en su mayor parte a la creencia de que tales servicios pueden no ser aplicables a o no ser útiles para ellos.

Una comprensión exacta de los antecedentes culturales de una persona es un requisito esencial para lograr una relación terapéutica útil. Para que los tratamientos psicológicos funcionen, sobre todo en la psicoterapia interpretativa, al paciente le deben resultar aceptables las bases filosóficas subyacentes al método. El psicoterapeuta debe permitir que la técnica terapéutica sea modulada por el sistema de creencias de los pacientes (y sus familias o cuidadores que pueden tener un efecto importante en el paciente) más que lo opuesto. Tal vez el método más útil puede ser ajustar el tratamiento al componente más relevante de la psicoterapia occidental y el sistema de creencias del propio paciente para lograr el encuentro terapéutico más útil.

Los emigrantes pueden traer consigo a la clínica su bagaje de racismo, trauma, guerra, adversidades económicas o reubicación forzada. Esto se puede escuchar y tomar con seriedad. Rathod et al (72) hacen alusión al trabajo realizado con pacientes afrocaribeños en los cuales fue necesario permitir la charla en torno a cuestiones como esclavitud, racismo y discrimina-

ción que surgieron durante la psicoterapia cognitiva conductual, para permitir que lograr el avance.

Inevitablemente, el grado de culturización de un paciente influirá en su aceptación del tratamiento. Es posible que sobre todo los pacientes asiáticos mayores vean a los profesionales como figuras de autoridad y esperen un encuentro terapéutico directivo en el que se les diga qué hacer en vez de con qué colaborar. Un estilo didáctico en las primeras etapas puede facilitar la participación del paciente. El psicoterapeuta debe estar al tanto de los estilos cognitivos existentes en la cultura primaria de los pacientes. Los conceptos de vergüenza pueden ser más intensos en algunas culturas en comparación con las nociones de culpabilidad y por tanto es importante adaptar el tratamiento a cada individuo.

Puede argüirse que en las culturas sociocéntricas se debiera poder utilizar la psicoterapia grupal, pero esto también plantea cuestiones de confidencialidad y valores culturales que se añaden al estigma. Los diferentes grados de competencia lingüística y culturización se añadirán a las dificultades. Un grupo étnicamente diverso puede producir cierta separación según las facciones étnicas y raciales y los estereotipos raciales juegan un papel. Los miembros pueden sentir que están «representando» su cultura, lo cual puede producir un estrés adicional. El que un grupo multicultural sea más terapéutico en comparación con un grupo monocultural homogéneo depende del contexto y del propósito del grupo.

Pese a estas posibles dificultades, la evidencia científica indica que la psicoterapia grupal puede ser eficaz para ayudar a los inmigrantes en lo referente a la tensión mental. Jenkins (51) asevera que «la psicoterapia grupal interracial o interétnica puede ser eficaz si los miembros minoritarios están satisfechos con que el terapeuta es sensible a su situación socio-cultural y personal». De ahí que al formar un grupo con una población étnicamente diversa, es responsabilidad del psicoterapeuta asegurarse de que las dificultades no inhiban la eficacia de la psicoterapia grupal.

Al igual que otros pacientes, los inmigrantes que se acercan a la psicoterapia por primera vez pueden tener una imagen mental de su terapeuta y qué esperar de él. Esta fantasía será moldeada culturalmente, influyendo en las expectativas y en la empatía. Los pacientes de un medio tradicional en la cultura oriental pueden percibir el papel del psicoterapeuta como algo análogo al papel de gurú o «maestro espiritual», quien diviniza y explica de una manera directiva. Así mismo, Bhugra y Tantam (73) afirman que en la cultura africana tradicional —específicamente en algunas partes de Nigeria— «prevalece la creencia de que los curanderos más poderosos saben cuál es el problema de la persona antes que la persona diga algo. El tomar una historia clínica es, según este punto de vista un síntoma de debilidad terapéutica».

La experiencia del psicoterapeuta en general y en el trabajo con minorías étnicas en concreto, influirá en la participación terapéutica. El psicoterapeuta, gracias a su posición, se puede identificar con la nueva cultura en mayor grado que sus pacientes y esto contribuye a la enajenación de los pacientes.

En la psicoterapia de parejas, las parejas de raza mixta o interculturales afrontarán sus propios problemas específicos, sobre todo en relación con la aceptación por su familia o parientes, lo cual puede ser causa de tensión adicional. Esto se puede utilizar como una ventaja por cuanto en algunos casos están juntos pese a la oposición de la familia, lo cual es una in-

dicación de la solidez de la relación. Las expectativas de rol de género en la nueva cultura pueden cambiar y causar tensiones. Desde luego, los psicoterapeutas deben explorar si la pareja está experimentando tensiones debido a la diferencia cultural entre los dos compañeros o cualquier otro factor.

Los refugiados y los solicitantes de asilo pueden ver al psicoterapeuta como una figura de autoridad que en su punto de vista les permitirá mantenerse en el país y los ayudará a recibir apoyo social y a lograr otros desenlaces no médicos. Por consiguiente, el psicoterapeuta debe aclarar el propósito del encuentro terapéutico y también establecer expectativas realistas con respecto a logros y desenlaces. El tratamiento puede suspenderse sin aviso si la solicitud de asilo del paciente no tiene éxito y es deportado. En las etapas iniciales, el psicoterapeuta simplemente puede escuchar y permitir al paciente que exteriorice sus sentimientos. Algunos de estas personas, después de experimentar violencia física o sexual, pueden estar muy recelosas de las figuras de autoridad. El psicoterapeuta y el paciente deben recordar las prioridades y los desenlaces esperados del tratamiento mucho antes en su encuentro de manera que no persista ninguna aprehensión errónea. Es absolutamente posible lograr la participación de los pacientes que tienen creencias y modelos explicativos diferentes siempre y cuando no se menosprecien sus puntos de vista.

## CONCLUSIONES

La migración en sí puede ser una experiencia estresante. Sin embargo, no todos los emigrantes experimentarán o responderán al estrés de la misma manera. Las respuestas individuales estarán sujetas a la influencia de diversos factores personales, sociales y culturales. Algunos de estos factores pueden aliviarse mediante las redes de apoyo social y la congruencia cultural. Se dispone de considerables pruebas científicas indicativas de que algunos grupos de emigrantes tienen más riesgo de presentar trastornos mentales. Los médicos, las autoridades sanitarias y quienes brindan los servicios deben tener presentes las necesidades específicas que los inmigrantes puedan tener y de qué manera satisfacer estas necesidades. Los inmigrantes pueden y de hecho contribuyen positivamente a las nuevas culturas y es indispensable que se identifiquen sus necesidades de salud mental de alguna manera culturalmente apropiada y que se presten los servicios en forma correspondiente.

## Agradecimientos

Agradecemos a nuestros revisores, los profesores A. Cheng (Taiwan), M. Beiser (Canadá) y H. Minas (Australia) por sus comentarios tan útiles y constructivos. También agradecemos al profesor Mario Maj por invitarnos y por su apoyo continuado al proyecto así como por sus comentarios y ayuda para finalizar el informe.

## Bibliografía

1. Maj M. The WPA Action Plan 2008-2011. *World Psychiatry* 2008;7:129-30.
2. Maj M. The WPA Action Plan is in progress. *World Psychiatry* 2009;8:65-6.
3. Bhugra D. Migration and mental health. *Acta Psychiatr Scand* 2004;109:243-58.

4. Berry JW. Acculturation as varieties of adaptation. In: Padilla AM (ed). *Acculturation*. Boulder: Westview, 1980:9-26.
5. Berry JW. Acculturation and identity. In: Bhugra D, Bhui KS (eds). *Textbook of cultural psychiatry*. Cambridge: Cambridge University Press, 2007:169-78.
6. Bhugra D. Acculturation, cultural identity and mental health. In: Bhugra D, Cochrane R (eds). *Psychiatry in multicultural Britain*. London: Gaskell, 2001:112-36.
7. Bhugra D, Wojcik W, Gupta S. Cultural bereavement, culture shock and culture conflict: adjustments and reactions. In: Bhugra D, Gupta S (eds). *Migration and mental health*. Cambridge: Cambridge University Press (in press).
8. Bhugra D, Becker M. Migration, cultural bereavement and cultural identity. *World Psychiatry* 2005;4:18-24.
9. Boneham M. Ageing and ethnicity in Britain: the case of elderly Sikh women in a Midlands town. *New Community* 1989;15:447-59.
10. Livingston G, Leavey G, Kitchen G et al. Mental health of migrant elders – the Islington study. *Br J Psychiatry* 2001;179:361-6.
11. Lindert J, Ehrenstein S, Priebe S et al. Depression and anxiety in labor migrants and refugees – a systematic review and meta-analysis. *Soc Sci Med* 2009;69:246-57.
12. Laban CH, Gernaat HB, Komproe IH et al. Impact of a long asylum procedure on the prevalence of psychiatric disorders in Iraqi asylum seekers in The Netherlands. *J Nerv Ment Dis* 2004;192:843-51.
13. Hallas P, Hansen A, Staehr M et al. Length of stay in asylum centres and mental health in asylum seekers: a retrospective study from Denmark. *BMC Public Health* 2007;7:288.
14. McCrone P, Bhui KS, Craig T et al. Mental health needs, service use and costs among Somali refugees in the UK. *Acta Psychiatr Scand* 2005;111:351-7.
15. Laban CH, Gernaat HB, Komproe IH et al. Prevalence and predictors of health service use among Iraqi asylum seekers in The Netherlands. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2007;42:837-44.
16. Eisenbruch M. The cultural bereavement interview: a new clinical and research approach with refugees. *Psychiatr Clin North Am* 1990;13:673-735.
17. Eisenbruch M. From post-traumatic stress disorder to cultural bereavement: diagnosis of Southeast Asian refugees. *Soc Sci Med* 1991;33:673-80.
18. Redfield R, Linton R, Heskovits M. Memorandum on the study of acculturation. *Am Anthropol* 1936;38:148-52.
19. Linton R. *The cultural background of personality*. New York: Appleton Century Croft, 1945.
20. Boydell J, van Os J, McKenzie K et al. Incidence of schizophrenia in ethnic minorities in London: ecological study into interactions with environment. *BMJ* 2001;323:1336.
21. Krupinski J. Psychological maladaptations in ethnic concentrations in Victoria. In: Pilowsky I (ed). *Cultures in collision*. Adelaide: National Association for Mental Health, 1975:49-58.
22. Bhugra D. Cultural identities and cultural congruency: a new model for evaluating mental distress in immigrants. *Acta Psychiatr Scand* 2005;111:84-93.
23. Ödegaard O. Emigration and insanity. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 1932;4(Suppl.):1-206.
24. Kirkbride J, Jones P. Epidemiological aspects of migration and mental illness. In: Bhugra D, Gupta S (eds). *Migration and mental health*. Cambridge: Cambridge University Press (in press).
25. Fung WLA, Bhugra D, Jones P. Ethnicity and mental health: the example of schizophrenia and related psychoses in migrant populations in the Western world. *Psychiatry* 2009;8:335-41.
26. Cantor-Grae E, Seltin JP. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry* 2005;162:12-24.
27. Cochrane R, Bal SS. Mental hospital admission rates of migrants to England – a comparison of 1971 and 1981. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1989;24:2-12.
28. Cochrane R, Bal SS. Migration and schizophrenia: an examination of five hypotheses. *Soc Psychiatry* 1987;22:1981-91.
29. Hickling F, Rodgers-Johnson P. The incidence of first contact schizophrenia in Jamaica. *Br J Psychiatry* 1995;167:193-6.
30. Bhugra D, Hilwig M, Hossein B et al. First-contact incidence rates of schizophrenia in Trinidad and one-year follow-up. *Br J Psychiatry* 1996;169:587-92.
31. Mahy G, Mallett R, Leff J et al. First-contact incidence rate of schizophrenia in Barbados. *Br J Psychiatry* 1999;175:28-33.
32. Hanoeman M, Seltin J-P, Kalm R. Incidence of schizophrenia in Surinam. *Schizophr Res* 2002;54:219-21.
33. Hutchinson G, Takei N, Fahy T et al. Morbid risk of schizophrenia in first degree relatives of Whites and African Caribbean patients with psychosis. *Br J Psychiatry* 1996;169:776-80.
34. Hutchinson G, Takei N, Bhugra D et al. Increased rates of psychosis among African Caribbeans in Britain is not due to an excess of pregnancy and birth complications. *Br J Psychiatry* 1997;171:145-7.
35. Mallett R, Leff J, Bhugra D et al. Social environment, ethnicity and schizophrenia: a case control study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2002;37:329-35.
36. Littlewood R, Lipsedge M. Some social and phenomenological characteristics of psychotic immigrants. *Psychol Med* 1981;11:289-92.
37. Littlewood R, Lipsedge M. Acute psychotic reactions in Caribbeanborn patients. *Psychol Med* 1981;11:303-18.
38. Bhugra D, Hilwig M, Mallett R et al. Factors in the onset of schizophrenia: a comparison between London and Trinidad samples. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:135-41.
39. Stompe T, Friedmann A, Ortwein G et al. Comparison of delusions among schizophrenics in Austria and Pakistan. *Psychopathology* 1999;32:225-34.
40. Faris R, Denham W. *Mental disorders in urban areas*. New York: Hafner, 1960.
41. Parker S, Kleiner R. *Mental illness in the urban Negro community*. New York: Free Press, 1966.
42. Mallett R, Leff J, Bhugra D et al. Ethnicity, goal striving and schizophrenia: a case-control study of three ethnic groups in the United Kingdom. *Int J Soc Psychiatry* 2003;50:331-4.
43. Reininghaus U, Morgan C, Dazzan P et al. Unemployment, social isolation, achievement-expectation mismatch and psychosis: findings from the ÆSOP Study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2008;43:743-51.
44. Bhugra D, Ayonrinde O. Racism, racial life events and mental ill health. *Advances in Psychiatric Treatment* 2001;7:343-9.
45. Veling W, Seltin JP, Veen N et al. Incidence of schizophrenia among ethnic minorities in the Netherlands: a four-year first-contact study. *Schizophr Res* 2006;86:189-93.
46. Nazroo J. *Ethnicity and mental health*. London: PSI, 1997.
47. Weich S, Nazroo J, Sproston K et al. Common mental disorders and ethnicity in England: the EMPIRIC study. *Psychol Med* 2004;34:1543-51.
48. Sproston K, Nazroo J (eds). *Ethnic minority psychiatric illness rates in the community*. London: The Stationery Office, 2002.
49. Gilbert P, Allan S. The role of defeat and entrapment (arrested flight) in depression. *Psychol Med* 1998;28:585-95.
50. Lipsedge M. Commentary. *Advances in Psychiatric Treatment* 2001;7:222-3.
51. Jenkins J H. A state construction of affect: political ethos and mental health among Salvadoran refugees. *Cult Med Psychiatry* 1991;15:139-65.

52. Holtz TH. Refugee trauma versus torture trauma: a retrospective controlled cohort study of Tibetan refugees. *J Nerv Ment Dis* 1998;186:24-34.
53. Jurh WM, Kim KC. Correlates of Korean immigrants' mental health. *J Nerv Ment Dis* 1990;178:703-11.
54. Bhugra D. Culture and self-harm: attempted suicide in South Asians in London. *Maudsley Monographs* 46. London: Psychology Press, 2004.
55. Bhugra D, Desai M, Baldwin DS. Attempted suicide in West London, I. Rates across ethnic communities. *Psychol Med* 1999;29:1125-30.
56. Bhugra D, Thompson N, Singh J et al. Deliberate self-harm in adolescents in West London: socio-cultural factors. *Eur J Psychiatry* 2004;18:91-8.
57. McKenzie K, Bhui K, Nanchahal K et al. Suicide rates in people of South Asian origin in England and Wales: 1993-2003. *Br J Psychiatry* 2008;193:406-9.
58. Whitlock FA. Migration and suicide. *Med J Australia* 1971;2:840-8.
59. Morrell S, Taylor R, Slaytor E et al. Urban and rural suicide differentials in migrants and the Australian-born New South Wales, Australia 1985-1994. *Soc Sci Med* 1999;49:81-91.
60. Taylor R, Morrell S, Slaytor E et al. Suicide in urban New South Wales, Australia 1984-1994: socio-economic and migrant interactions. *Soc Sci Med* 1999;47:1677-86.
61. Wassenaar DR, van der Veen MBW, Pillay AL. Women in cultural transition: suicidal behaviour in South African Indian Women. *Suicide Life Threat Behav* 1998;28:82-93.
62. Dusovic N, Baume P, Malak A-E. Cross-cultural suicide prevention. Australia: Transcultural Mental Health Centre, 2002.
63. Lin KM, Poland RE, Nuccio I et al. A longitudinal assessment of haloperidol doses and serum concentrations in Asian and Caucasian schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1989;146:1307-11.
64. Marcos LR, Cancro RC. Pharmacotherapy of Hispanic depressed patients: clinical observations. *Am J Psychother* 1982;36:505-13.
65. Strickland T, Lin K, Fu P et al. Comparison of lithium ratio between African-American and Caucasian bipolar patients. *Biol Psychiatry* 1995;37:325-30.
66. Westermeyer J. Somatotherapies. In: Gold JH (ed). *Psychiatric care of migrants: a clinical guide*. Washington: American Psychiatric Press, 1989:139-68.
67. Lee S. Side effects of chronic lithium therapy in Hong Kong Chinese: an ethnopsychiatric perspective. *Cult Med Psychiatry* 1993;17:301-20.
68. Comas-Díaz L, Jacobsen FM. Ethnocultural transference and countertransference in the therapeutic dyad. *Am J Orthopsychiatry* 1991;61:392-402.
69. Herbeck DM, West JC, Ruditis I et al. Variations in use of second-generation antipsychotic medication by race among adult psychiatric patients. *Psychiatr Serv* 2004;55:677-84.
70. Arranz MJ, Kapur S. Pharmacogenetics in psychiatry: are we ready for widespread clinical use? *Schizophr Bull* 2008;34:1130-44.
71. Ng CH, Lin K-M, Singh BS et al (eds). *Ethno-psychopharmacology: advances in current practice*. Cambridge: Cambridge University Press, 2008.
72. Rathod S, Kingdon D, Phiri P et al. Developing culturally sensitive cognitive-behaviour therapy for psychosis for ethnic minority patients by exploration and incorporation of service users' and health professionals' views and opinions. Report to US Department of Health Delivering Race Equality Project Group, 2009.
73. Bhugra D, Tantam D. Psychotherapy, culture and ethnicity. In: Tantam D (ed). *Clinical topics in psychotherapy*. London: Gaskell, 1998:241-55.

# Trastornos de la adaptación: los conocimientos actuales

PATRICIA CASEY<sup>1</sup>, SUSAN BAILEY<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Mater Misericordiae University Hospital, Eccles St., Dublin 7, Ireland; <sup>2</sup>University of Central Lancashire, Preston, UK

*Los trastornos de la adaptación son trastornos psiquiátricos frecuentes y que a la vez no se han investigado bien. Las clasificaciones actuales no proporcionan criterios diagnósticos específicos y los relegan a la categoría subsindrómica. Tampoco brindan guía para distinguirlos de las reacciones de adaptación normal al estrés o de los trastornos mentales reconocidos como el episodio depresivo o el trastorno por estrés postraumático. Estas lagunas conllevan el riesgo de que por una parte se patologicen reacciones emocionales normales a sucesos estresantes y por la otra que se sobrediagnostique el trastorno depresivo con la prescripción innecesaria subsiguiente de fármacos antidepressivos. Pocos de los esquemas de entrevista estructurada que se utilizan en estudios epidemiológicos incorporan trastornos de la adaptación. Por lo general se consideran como leves, no importa que destaquen como un diagnóstico en quienes fallecen por suicidio y por su pronóstico desfavorable cuando se diagnostican en los adolescentes. Se dispone de muy pocos estudios de intervención.*

**Palabras clave:** Trastornos de la adaptación, diagnóstico subumbral, suicidio, reacciones normales de adaptación al estrés, trastorno depresivo, clasificación.

(*World Psychiatry* 2011;10:11-18)

La categoría diagnóstica de trastorno de la adaptación se introdujo en el DSM-III-R (1). Antes de esto, se denominaba trastorno circunstancial transitorio. Las descripciones del trastorno de la adaptación en el DSM-IV (2) y en la ICD-10 (3) en términos generales son similares. Las principales características son las siguientes: a) los síntomas surgen en respuesta a un suceso estresante; b) el inicio de los síntomas es al cabo de tres meses (DSM-IV) o un mes (ICD-10) de exposición al factor estresante; c) los síntomas deben ser clínicamente importantes, en cuanto que sean angustiantes y sobrepasen lo que se esperaría de la exposición al factor estresante o bien que haya una alteración importante de funcionamiento social o laboral. Esto último es indispensable en la ICD-19; d) los síntomas no se deben a otro trastorno del Eje I (o pena en el DSM-IV); e) los síntomas se resuelven al cabo de seis meses una vez que se elimina el factor estresante o sus consecuencias. Los trastornos de la adaptación se dividen en subgrupos basándose en los síntomas dominantes de ansiedad, depresión o conducta.

Desde su introducción, la categoría del trastorno de la adaptación ha sido objeto de crítica en tres aspectos. El primero fue que constituía un intento de medicalizar problemas de la vida diaria y no se apegaban a los criterios establecidos para los trastornos tradicionales como el tener un cuadro sintomático específico (4). El segundo es que era un «diagnóstico de cesto de basura» que se asignaba a los que no cumplían los criterios para otros trastornos (5). El tercero fue sobre su inestabilidad diagnóstica (6) y que su principal utilidad radicaba en ser una «justificación» para que el reembolso basado en el diagnóstico operase en el sistema de asistencia sanitaria en Estados Unidos. Pese a esto, se ha retenido la categoría en las clasificaciones subsiguientes en gran medida a consecuencia de su utilidad clínica.

## PREVALENCIA DEL TRASTORNO DE LA ADAPTACIÓN EN DIVERSOS CONTEXTOS CLÍNICOS

El trastorno de la adaptación continúa diagnosticándose en una gama de situaciones clínicas. La interconsulta psiquiátrica es el contexto en el cual muy posiblemente se establezca el diagnóstico. Alrededor del 12% de las remisiones se diagnostican de esta manera en los hospitales universitarios de Estados Unidos (7), una cifra parecida a la de los hospitales europeos

(8). No obstante, la frecuencia con la cual se diagnostica ahora el trastorno de la adaptación al parecer está disminuyendo, de una manera paralela a un incremento en el diagnóstico de la depresión mayor (9), lo cual posiblemente se debe a la disponibilidad de psicofármacos, sobre todo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), que son menos tóxicos en quienes padecen enfermedades orgánicas que los fármacos más antiguos. Así que los cambios en la prevalencia de los trastornos de la adaptación pueden reflejar un cambio en la «cultura de la prescripción», fomentando cambios en la «cultura del diagnóstico» (10).

Se ha comunicado que el trastorno de la adaptación tiene una frecuencia casi tres veces mayor que la depresión mayor (13,7% frente a 5,1%) en pacientes con enfermedades orgánicas agudas (11) y que se diagnostica hasta en un tercio de los pacientes con neoplasias malignas que experimentan una recidiva (12). En la interconsulta obstétrica y ginecológica (13), los trastornos de la adaptación predominaron con respecto a otros trastornos del estado afectivo. Entre los valorados en el servicio de urgencias después del daño autoinfligido, se estableció un diagnóstico de trastorno de la adaptación en un 31,8% de los pacientes entrevistados, en tanto que se hizo un diagnóstico de depresión mayor en el 19,5% de los casos.

Ninguno de los estudios epidemiológicos importantes que se han realizado en la población, por ejemplo, el *Epidemiological Catchment Area Study* (15), la *National Comorbidity Survey Replication* (16) o las *National Psychiatric Morbidity Surveys* (17) incluyeron el trastorno de la adaptación entre los problemas evaluados. Una excepción fue el estudio de la red internacional sobre el desenlace de la depresión (ODIN, por sus siglas en inglés) (18), en el cual se observó una prevalencia de sólo el 1% para el trastorno de la adaptación en cinco países europeos. Un posible motivo de esto fue que la depresión leve se incluyó en la categoría de episodio depresivo, lo que infló la categoría a expensas del trastorno de la adaptación. En cambio, en un estudio de personas ancianas de la población general (19) se observó que la prevalencia del trastorno de la adaptación era de un 2,3%, es decir, similar a la de la depresión mayor.

Se informa que el trastorno de la adaptación es muy frecuente en la atención primaria, pero son infrecuentes los estudios epidemiológicos relevantes en este contexto y las tasas de

notificación del trastorno fluctúan de 1% a 18% (20,21) entre los pacientes que consultan por problemas psiquiátricos.

En relación con los contextos psiquiátricos, un estudio de los diagnósticos de ingreso en las clínicas de pacientes ambulatorios (22), que combinó la evaluación clínica y el empleo de la Entrevista Clínica Estructurada para el DSM-IV (SCID) demostró que el trastorno de la adaptación era el diagnóstico clínico más frecuente, establecido en un 36% de los pacientes, en tanto que se hizo el diagnóstico en casi el 11% de los casos utilizando la SCID. Entre los pacientes psiquiátricos internados, en el 9% de los ingresos consecutivos en una unidad del sector público para pacientes agudos se estableció el diagnóstico de trastorno de la adaptación (24).

El difícil cuantificar la prevalencia del trastorno de la adaptación en los niños y los adolescentes, debido a los cambios en los criterios diagnósticos que ocurren con el tiempo (25). En los grupos de edad más joven, a diferencia de los adultos, el trastorno de la adaptación conlleva una morbilidad importante y un pronóstico desfavorable y a menudo evoluciona hacia una enfermedad psiquiátrica importante (25,26). Un estudio demográfico general que se llevó a cabo en Puerto Rico (27) demostró una tasa del 4,2% en personas de 14 a 16 años de edad, en tanto que la morbilidad psiquiátrica total fue de un 17,8%. Se observó una tasa similar en niños de ocho a nueve años de edad en Finlandia (28). En los pacientes ambulatorios se han comunicado cifras de 5,9 a 7% (29,30). En la interconsulta de psiquiatría pediátrica, más de un tercio de los niños con diabetes de instauración reciente se diagnosticaron de esta manera (31), por lo que es el trastorno psiquiátrico más frecuente que ocurre tras este factor estresante bien definido.

## PROBLEMAS CON LA CLASIFICACIÓN ACTUAL DEL TRASTORNO DE LA ADAPTACIÓN

El diagnóstico actual del trastorno de la adaptación supone que hay un factor estresante que hace las veces de detonante y que el trastorno cede en forma espontánea. Así que el trastorno de la adaptación está más cerca de la definición de un trastorno delimitado según la propone Kendell (32) que la mayor parte de los demás trastornos en psiquiatría, ya que su etiología y evolución son encapsuladas dentro del diagnóstico, en tanto que la definición de muchos otros trastornos mentales es transversal y se basa únicamente en los síntomas. Sin embargo, las clasificaciones actuales plantean un modelo jerárquico que presupone una equivalencia en la forma en que se construye el diagnóstico de trastorno de la adaptación y otros más.

Según se clasifica en la actualidad, el trastorno de la adaptación es un diagnóstico subumbral que se establece una vez que se cumple el umbral de síntomas para otro diagnóstico. Hay una creencia inherente de que el trastorno subumbral es menos grave que un trastorno completamente declarado como la depresión mayor, que es el diagnóstico que más a menudo supera al trastorno de la adaptación. Sin embargo, se carece de pruebas de esto y se dispone de datos empíricos (33) indicativos de que, al evaluar los grados de gravedad de los síntomas o el funcionamiento social, no hay ninguna diferencia entre aquellos con trastornos afectivos o trastornos de la adaptación.

Por otra parte, hasta 25% de los adolescentes con un diagnóstico de trastorno de la adaptación incurrir en conducta suicida (34), en tanto que entre los adultos con este trastorno la cifra es de un 60% (35). El trastorno de la adaptación es un

diagnóstico que se establece hasta en un tercio de las personas jóvenes que mueren por suicidio (36), en tanto que entre todas las mujeres por suicidio en los países en vías de desarrollo es el diagnóstico más frecuente (37). Estos datos muestran que, muy lejos de ser un trastorno leve, el trastorno de la adaptación tiene una repercusión importante en la conducta.

Por otra parte, las clasificaciones actuales no logran distinguir entre las reacciones de adaptación e inadaptación al estrés. El DSM-IV trata de abordar este problema señalando que sólo se establece un trastorno de diagnóstico de la adaptación cuando el estrés tiene importancia clínica (38). Hay dos componentes de esto: la ansiedad debe ser superior a lo que normalmente sería de esperar o hay una alteración en la función social o laboral. En relación con el primero de estos, uno de los críticos más esclarecedores del DSM-IV, J. Wakefield (39), señala que permitiría clasificar como trastornado el tercio superior en la distribución normal de la reactividad afectiva, por cuanto no toma en cuenta los factores contextuales que podrían ocasionar este exceso de tensión. Por ejemplo, la pérdida de un trabajo para una persona podría ser controlable, en tanto que para otra podría acumular pobreza en una familia y dar por resultado ansiedad que podría no ser inadecuada en esas circunstancias.

Las diferencias clínicas en la expresión de la emoción también deben tomarse en cuenta. En la interconsulta psiquiátrica en la que con mucha frecuencia se establece el diagnóstico de trastorno de la adaptación, es indispensable un conocimiento de la «adaptación normal» a la enfermedad por cuanto es esencial la cultura específica y el proceso diagnóstico estará guiado por el grado en el que los síntomas de un individuo la sobrepasan. Hay quienes podrían argüir que el hecho de consultar a un médico indica una ansiedad anormal y sin embargo la tendencia a la consulta también está determinada por factores adicionales a la enfermedad, tales como las actitudes culturales y personales hacia los síntomas. Así que el simple hecho de una consulta no debe tomarse en sí como una medida sustitutiva de un estrés excesivo. Ni la decisión para remitir a los servicios de psiquiatría, pues esto también está determinado por factores que no siempre guardan relación con la gravedad de los síntomas (p. ej., un deseo de «hacer algo» bajo la presión de un paciente que afronta una ansiedad persistente).

Puesto que el trastorno de la adaptación es un diagnóstico que se establece en el contexto de un factor estresante, hay el peligro de que cualquier ansiedad después de un suceso pudiera estigmatizarse como un trastorno (40). Por tanto, el criterio clínico desempeña una parte importante para establecer el diagnóstico de trastorno de la adaptación en el vacío de criterio actual y las clasificaciones futuras debieran ponderar la cultura, el contexto y las circunstancias personales para distinguir la ansiedad normal de la patológica.

El segundo criterio, que exige la alteración de la funcionalidad, supuestamente es un indicador más sólido de trastorno, pues es esto lo que lleva a la búsqueda de tratamiento. Por ejemplo, la imposibilidad para trabajar es un indicador potencialmente importante de la alteración. Sin embargo, puede haber situaciones en las que esté reducido el funcionamiento en personas con reacciones no patológicas. Por ejemplo, si las circunstancias son especialmente traumáticas, como la pérdida de un niño, el periodo de alteración funcional puede ser más prolongado que lo previsto en quienes tienen respuestas no patológicas.

La evaluación del funcionamiento en los niños impone exigencias especiales al profesional que hace la evaluación, ya que es necesario tomar en cuenta las exigencias de la etapa

del desarrollo y el grado de dependencia y autonomía en las relaciones clave. La presentación de alteraciones preexistentes y vulnerabilidades existentes, como la discapacidad de aprendizaje y los trastornos del desarrollo, también han de considerarse al realizar la valoración.

La ICD-10, a diferencia del DSM-IV, establece como requisito la presentación tanto de síntomas excesivos como de alteraciones funcionales para establecer el diagnóstico de trastorno de la adaptación, con lo cual se vuelve estrecha la aplicación de esta categoría.

Debido al carácter jerárquico de la ICD-10 y el DSM-IV, no se puede diagnosticar el trastorno de la adaptación una vez que se cumplen los criterios para otro trastorno. El trastorno que más a menudo supera al de la adaptación es la depresión mayor y el episodio depresivo. Esto es evidente en los estudios en los que se compara el enfoque clínico con el de la investigación. Por ejemplo, en un estudio de los que acudían a causa de daño autoinfligido, se estableció un diagnóstico clínico de trastorno de la adaptación en el 31,8% y un diagnóstico de depresión mayor en 19,5% de los casos, pero empleando la SCID, las proporciones cambiaron al 7,8% y al 36,4%, respectivamente (14).

Sin embargo, hay un punto de partida entre los dos trastornos cuando se toman en cuenta otras variables. La conducta suicida ocurre en una etapa más temprana de la evolución del trastorno de la adaptación en comparación con la depresión mayor (41) y el intervalo desde la comunicación del suicida hasta la consumación del suicidio es más breve (42). Las características sociodemográficas y las variables relacionadas con el riesgo en la infancia difieren entre los dos grupos (41). En los adolescentes que mueren por suicidio hay muchos menos indicios de problemas emocionales o conductuales previos (42). Además, las tasas de reingreso para las personas con trastorno de la adaptación son significativamente más bajas que para aquellas con depresión, ansiedad generalizada o distimia (43) y la hospitalización también es más breve (6). Esto resalta la necesidad de una operacionalización más clara del trastorno de la adaptación en clasificaciones futuras.

Un campo de imbricación potencial adicional pero menor es con el trastorno por estrés postraumático (TEPT). La confluencia no está tan relacionada con los síntomas de estos trastornos como con los propios factores estresantes. Ha habido una expansión de los factores estresantes que se considera que desencadenan el TEPT, desde aquellos que son potencialmente letales, según se describió originalmente, hasta los episodios que son menos traumáticos, tales como problemas económicos o el mirar imágenes estresantes en la televisión –un fenómeno llamado «criterio solapado» (44). En el ejercicio clínico, a menudo se establece en forma reflexiva un diagnóstico de TEPT (45) una vez que se identifica tal episodio, aunque el trastorno de la adaptación podría ser un diagnóstico más apropiado.

En general, los datos disponibles hacen patente que el trastorno de la adaptación es tan grave y diferente de otros trastornos, sobre todo de la depresión mayor, que justifica la actualización de su categoría subsindrómica a la de un trastorno mental florido e independiente. Ya se han recomendado los criterios para la modificación del DSM-IV (46).

## ENTREVISTAS ESTRUCTURADAS, INSTRUMENTOS DE DETECCIÓN Y TRASTORNO DE LA ADAPTACIÓN

El Esquema de Entrevista Clínica (CIS, 47) y la Entrevista Diagnóstica Internacional Compuesta (CIDI, 48) no incorpo-

ran siquiera el trastorno de la adaptación. Los Esquemas para la Evaluación Clínica en Neuropsiquiatría (SCAN, 49) incluyen el trastorno de la adaptación, pero sólo al final de la entrevista, en la sección 13, que aborda «inferencias y atributos». Esto surge después que se han cumplido los criterios para todos los demás trastornos y no hay dudas específicas con respecto al trastorno de la ansiedad que ayuden al entrevistador, basándose más bien en el criterio clínico.

La SCID (23) también comprende una sección que aborda el trastorno de la adaptación, pero las instrucciones a los entrevistadores especifican que este diagnóstico no se establece cuando se cumplen los criterios para cualquier otro trastorno mental, con el efecto de facto de relegarlo a una categoría subsindrómica. En vista del umbral muy bajo para el diagnóstico de la depresión mayor, incluso en los estudios en que se utiliza la SCID y que pretenden incluir el trastorno de la adaptación, la depresión mayor a menudo superará al trastorno de la adaptación, independientemente del contexto en el cual hayan surgido los síntomas.

La Minientrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI, 50) también incorpora una sección sobre el trastorno de la adaptación pero, al igual que en la SCID, el trastorno se descarta cuando se establece algún otro diagnóstico.

Así que aunque las entrevistas estructuradas han facilitado considerablemente la investigación epidemiológica en psiquiatría, no se puede excluir la posibilidad de que sean demasiado rígidas pues se han concebido para uso por entrevistadores profanos. Esto es muy pertinente sobre todo para un diagnóstico como el trastorno de la adaptación, que se basa bastante en el criterio clínico, el contexto y el curso longitudinal presuntivo en vez de sólo en los síntomas. Como resultado de los problemas con la gama actual de instrumentos diagnósticos estructurados, se ha intentado identificar instrumentos de detección adecuados para el trastorno de la adaptación.

Puesto que hay una imbricación con los síntomas de la depresión mayor, existe la posibilidad de que instrumentos que detectan la depresión puedan identificar a las personas con trastorno de la adaptación. Se han utilizado para este fin diversas escalas, entre ellas la Escala de Depresión de Zung (51), que ha sido una detección sistemática adecuada al trastorno de la adaptación y la depresión mayor en combinación (52), pero cuando se compara con la SCID ha tenido una sensibilidad y una especificidad inadecuadas (53). Un estudio de personal sanitario con «depresión reactiva», un diagnóstico pasado de moda pero que engloba muy íntimamente el concepto del trastorno de la adaptación, no reveló ninguna correlación con la calificación de la escala de Zung (54).

Tampoco han dado resultado los esfuerzos para crear un instrumento de efecto sistemático utilizando una medida de la adaptación (55). La Escala de Ansiedad y Depresión en el Hospital (HADS, 56) se ha utilizado para fines de detección en pacientes oncológicos, pero no distingue entre la depresión mayor y el trastorno de la adaptación (57). Problemas similares surgieron cuando se evaluó la capacidad de la Entrevista de la Pregunta 1 y el Termómetro de la Repercusión (58) para determinar su capacidad de detección sistemática del trastorno de la adaptación.

El Inventario de la Sintomatología Depresiva (59) podría ser útil para distinguir el trastorno de la adaptación de la depresión mayor y se ha utilizado en un estudio en que se notifica que el trastorno provocado por factores no ambientales tuvo más

síntomas melancólicos y una diferente cualidad en los cambios afectivos en comparación con el trastorno desencadenado por factores ambientales (59). No hay duda de que se necesita más investigación sobre esto.

## ESTABLECIMIENTO DEL DIAGNÓSTICO DE TRASTORNO DE LA ADAPTACIÓN EN EL EJERCICIO CLÍNICO

### El factor estresante

El trastorno de la adaptación no se puede diagnosticar cuando no hay un factor estresante. El suceso debe ser externo y ocurrir muy próximo en tiempo al inicio de los síntomas. Cuanto más largo es el periodo entre el fenómeno desencadenante y la instauración de los síntomas, menos factible es el diagnóstico de trastorno de la adaptación. Por este motivo, es necesario un periodo entre el episodio y el inicio de los síntomas de tres meses según el DSM-IV y de un mes según la ICD-10. Se debe tener precaución cuando esta brecha es relativamente prolongada, por dos motivos: en primer lugar, quienes están deprimidos a menudo confieren importancia a sucesos específicos, que por sí mismos eran neutrales en su efecto en el tiempo, en un «esfuerzo por darle sentido»; en segundo lugar, el sesgo de recuerdo puede llevar a una fecha no fiable del suceso. El límite superior de tres meses puede resultar excesivamente prolongado y es difícil verificar los datos empíricos en los cuales se basa esto.

En relación con el tipo de episodio, hay poco que sea útil al profesional clínico para distinguir el trastorno de la adaptación de la depresión mayor. Si bien 100% de los pacientes con un diagnóstico de trastorno de la adaptación tienen sucesos vitales recientes, 83% de los que tienen una depresión mayor también refieren tales episodios, de los cuales un mayor número se relaciona con problemas conyugales y un menor número con factores estresantes laborales o familiares en el grupo con trastorno de la adaptación (60). Es improbable que estas diferencias, aunque sean estadísticamente significativas, tengan importancia clínica en un determinado paciente, ya que no son exclusivas como factores desencadenantes de la depresión mayor o del trastorno de la adaptación. Y los episodios pueden fluctuar en gravedad desde los que por lo general se consideran leves, como una riña con un novio, hasta los que son más importantes. Esto será mediado por la vulnerabilidad individual.

### Vulnerabilidad

En el preámbulo a la sección sobre el trastorno de la adaptación, la ICD-10 señala que «la vulnerabilidad individual y el riesgo desempeñan un papel más importante que en otros trastornos» como el TEPT o las reacciones agudas al estrés. Sin embargo, no está claro en cuál evidencia se basa esto. En cambio, el DSM-IV no menciona nada sobre este aspecto. La posibilidad de que opere un modelo de propensión al estrés es digna de tomarse en cuenta y supuestamente la personalidad es el factor predisponente que tiene más importancia. Se dispone de escasos estudios en los que se compare directamente el trastorno de la adaptación con otros trastornos para permitir aseveraciones definitivas sobre el papel de la personalidad y es recomendable la precaución dado el estado actual de los conocimientos. Los estudios pertinentes se pueden clasificar en dos grupos amplios: los que evalúan directamente el trastorno de la

adaptación y los que analizan los diagnósticos similares al trastorno de la adaptación. La prevalencia del trastorno de la personalidad en los pacientes con trastornos de la adaptación en comparación con los que tienen otros trastornos depresivos al parecer no es diferente (20), aunque son escasos los estudios y los números de pacientes son pequeños. Entre las dimensiones de la personalidad, el neuroticismo surgió como un factor predisponente al trastorno de la adaptación en una muestra militar (61). Así mismo, se ha evaluado el tipo de apego y se observó que la sobreprotección materna era un factor de riesgo para el trastorno de la adaptación subsiguiente (62,63), en tanto que el abuso paterno se relacionó con la gravedad del trastorno (63).

También son interesantes los estudios que utilizan terminologías que implican un diagnóstico de trastorno de la adaptación, como depresión «reactiva», «no endógena» o «circunstancial», aunque se advierte que estos trastornos pueden ser no idénticos al trastorno de la adaptación debido a diferencias en las clasificaciones previas. Uno de estos estudios (64) demostró que la relación más sólida era entre el neuroticismo premórbido y un patrón de síntomas no endógenos e indicios de personalidad «dependiente oral». Los hallazgos en relación con el neuroticismo y un tipo de síntomas no endógenos fueron reproducidos por otros investigadores (65) en estudios de sujetos y sus familiares (66).

### Síntomas

La falta de criterios sintomatológicos claros para el trastorno de la adaptación en el DSM-IV o en la ICD-10 significa que se confiere más peso al criterio clínico que en casi todos los demás trastornos actuales. Los síntomas de un estado afectivo deprimido, tristeza, preocupación, ansiedad, insomnio, concentración deficiente y el inicio después de un factor estresante reciente, son indicadores factibles de un diagnóstico de trastorno de la adaptación, aunque se debe tener presente que la depresión mayor también se puede presentar de una forma similar. El trastorno del estado afectivo suele ser más notorio cuando la persona está cognitivamente involucrada con el suceso, como cuando habla sobre el mismo, en tanto que en otras ocasiones el estado de ánimo es normal y reactivo. El apartar a una persona de una situación estresante conlleva una mejora general de los síntomas. En el caso de los que presentan un trastorno de la adaptación en respuesta a una enfermedad grave, los cambios del estado afectivo están relacionados con modificaciones de la enfermedad misma.

Cuanto más típicamente «melancólicos» sean los síntomas —p. ej., cambio diurno, despertar matutino temprano, pérdida de la reactividad afectiva— tanto menos factible es el diagnóstico de trastorno de la adaptación. Un antecedente familiar de depresión también podría indicar un episodio depresivo.

Debido al bajo umbral de síntomas para el diagnóstico de una depresión mayor, es fácil establecer un diagnóstico de este trastorno en vez del trastorno de la adaptación. Si bien las directrices del Instituto Nacional para la Excelencia Clínica (NICE) sobre la depresión combinan un periodo de «vigilancia expectante» (67) como para permitir la posibilidad de resolución espontánea, bajo la presión del paciente y su familia, o el propio deseo del médico de «hacer algo», se puede establecer un diagnóstico de depresión mayor (o ansiedad generalizada) y recetar antidepresivos.

Las dificultades también surgen cuando el factor estresante y, por tanto, los síntomas son persistentes y tienen escasa posibilidad de resolverse. Se deben recetar antidepresivos con un fundamento pragmático, ya que no hay forma de establecer si los síntomas pueden mitigarse de forma espontánea o si ahora son independientes del factor detonante inicial y constituyen una depresión mayor. La falta de respuesta a los antidepresivos hará pensar en la posibilidad de que este sea un trastorno de la adaptación, de manera que se ofrezcan tratamientos psicológicos en vez de participar en pruebas prolongadas con múltiples medicamentos.

Otro aspecto a tomar en cuenta es que lo que parece ser un factor estresante individual (p. ej., un diagnóstico de una enfermedad física grave) puede acompañarse de síntomas persistentes a medida que diferentes aspectos del diagnóstico repercuten en el paciente (p. ej., el inicio de tratamientos dolorosos, la ineficacia de los tratamientos, etc.). La falta de apreciación de que los factores estresantes rotativos prolongan los síntomas podría dar por resultado un diagnóstico erróneo de depresión mayor. En la definición del trastorno de la adaptación en el DSM-IV se reconoce la influencia de las consecuencias del factor estresante inicial en la prolongación de los síntomas.

Basándose en los síntomas predominantes, el DSM-IV y la ICD-10 reconocen varios subtipos de trastornos de la adaptación (Tabla 1).

Los subtipos en términos generales son similares en las dos clasificaciones pero, además del trastorno de la adaptación con depresión del estado de ánimo, han recibido escasa atención. El subtipo deprimido es el más frecuente en los adultos, en tanto que el subtipo con alteración predominante de la conducta o de la conducta y las emociones se diagnostica con más frecuencia en niños y adolescentes.

### Diagnóstico diferencial

La diferenciación entre el trastorno de la adaptación y una respuesta normal al estrés se basa en la intensidad de los síntomas y su duración; la repercusión en el funcionamiento tomando en cuenta las características del factor estresante; el contexto personal e interpersonal en el cual ha ocurrido; y en las normas culturales en relación con tales respuestas.

El TEPT y el trastorno por estrés agudo exigen la presentación de un factor estresante de una magnitud que sería traumática para casi todas las personas y la gama de síntomas también es específica, aunque en tiempos recientes se han puesto en tela de juicio estas dos (40). Así mismo, no todas las personas expuestas a tales sucesos traumáticos responden presentando un TEPT y es necesario tomar en cuenta la posibilidad de que en cambio puedan ocurrir otros trastornos. En quienes no cumplen los criterios diagnósticos para el TEPT, pero que tiene sínto-

mas o alteraciones funcionales importantes, se debe considerar el trastorno de la adaptación como una posible alternativa.

Lo que puede parecer un trastorno de la adaptación, debido al nivel subumbral de los síntomas o la falta de alteración funcional, podría ser un trastorno del Eje I en evolución que sólo surge como un síndrome reconocido después de un periodo de observación vigilante. Por consiguiente, a veces es necesario revisar un diagnóstico índice de trastorno de adaptación, sobre todo si hay síntomas persistentes pese a la terminación del factor estresante.

### Trastornos concomitantes

En pocos estudios se han evaluado los trastornos que son concomitantes al trastorno de adaptación, un ejercicio que se ve dificultado por el hecho de que los criterios para este trastorno impiden la comorbilidad del Eje I. Sin embargo, en un estudio reciente (19) se observó que casi la mitad de los pacientes mostraban trastornos concomitantes con depresión mayor o TEPT. Es sorprendente que la aflicción complicada y el trastorno de la adaptación no se presentaran simultáneamente de manera importante.

La relación entre las toxicomanías y el trastorno de la adaptación también merece mención, pues puede explicar la aparente inestabilidad del diagnóstico del trastorno de la adaptación. En primer lugar, se pueden malutilizar sustancias para el alivio de los síntomas como la ansiedad y la depresión, los cuales son prominentes en el trastorno de la adaptación. Sustancias como el alcohol son en sí depresógenas y pueden producir cambios del estado de ánimo que den por resultado un diagnóstico erróneo. Esto explicaría por qué en un estudio (6) varios pacientes con un diagnóstico de ingreso de trastorno de la adaptación fueron reclasificados al alta con un diagnóstico primario de mal uso de sustancias.

### TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DE LA ADAPTACIÓN

La evidencia científica disponible en torno al tratamiento del trastorno de la adaptación es limitada debido a la escasez de estudios. Otro problema es que estos trastornos son autolimitados de manera que los estudios de intervenciones pueden no identificar ningún beneficio debido a la resolución espontánea.

En general, los tratamientos breves se consideran como los más apropiados, con la excepción de que cuando están operando factores estresantes, pueden necesitarse medidas de apoyo prolongadas. Sin embargo, hay una advertencia para los niños y los adolescentes con un diagnóstico de trastorno de la adaptación, ya que hay pruebas (26) de que la mayoría de los adolescentes tarde o temprano presentarán trastornos mentales importantes.

**Tabla 1** Subtipos de trastorno de la adaptación en el DSM-IV y la ICD-10

DSM-IV	ICD-10
Con estado afectivo deprimido (309.0)	Con reacción depresiva breve (F43.20)
Con ansiedad (309.24)	Con reacción depresiva prolongada (F43.21)
Con depresión y ansiedad (309.28)	Con reacción de ansiedad y depresiva mixta (F43.22)
Con trastorno de la conducta (309.3)	Con trastorno predominante de otras emociones (F43.23)
Con alteraciones de la emoción y la conducta (309.4)	Con trastorno predominante de la conducta (F43.24)
No especificados (309.9)	Con trastorno mixto de las emociones y la conducta (F43.25)
	Con otros síntomas predominantes especificados (F43.26)

Las medidas prácticas pueden ser útiles para ayudar a la persona a controlar la situación estresante. Una persona que sufre acoso en el trabajo podría decidir recurrir a un sistema de compensación interna o podría buscar el apoyo del sindicato. Una persona en una relación de abuso podría buscar una orden de arresto. Una persona vulnerable que asume demasiado trabajo puede beneficiarse de instrucciones y consejos sencillos. El aprovechar la intervención de los familiares, el involucrar a organismos de apoyo como los servicios sociales o el fomentar la participación en un grupo de apoyo o autoayuda pueden aliviar la tensión.

Las psicoterapias, administradas en forma individual o en grupos, abarcan la gama que comprende enfoques de soporte, psicoeducativos, cognitivos y psicodinámicos. Las técnicas de relajación pueden reducir los síntomas de ansiedad. El facilitar la verbalización de temores y emociones y explorar la significación que el factor estresante tiene para el individuo también podría mitigar los síntomas. En las personas que cometen daño autoinfligido deliberado, la ayuda para encontrar alternativas que no impliquen la autodestrucción puede ser útil y hasta el momento la psicoterapia dialéctica conductual (PTDC) cuenta con la mejor serie de evidencias científicas (68). Se ha observado que la psicoterapia intensificadora del ego ha sido útil durante periodos de transición en pacientes mayores (69). La «psicoterapia en espejo», un tratamiento que comprende componentes psicocorporales, cognitivos y neurolingüísticos, fue eficaz en pacientes con trastorno de la adaptación secundario a infarto de miocardio (70). La psicoterapia cognitiva fue útil cuando se administró a pacientes con trastorno de la adaptación que experimentaron tensión relacionada con el trabajo (71) y en conscriptos militares con trastornos de la adaptación (72). En un estudio de pacientes con neoplasias malignas en etapa terminal (73), se observaron mejoras similares en aquellos con un trastorno de la adaptación y otros diagnósticos psiquiátricos.

Algunas de estas intervenciones psicológicas se han evaluado en grupos de personas con enfermedades orgánicas, como aquellos con neoplasias malignas, cardiopatía o VIH. Si bien se han demostrado mejoras en la adaptación, no está claro si las personas tenían trastornos de la adaptación, algunos eran estudios preliminares abiertos (p. ej., 74) y la supervivencia y en otros la calidad de vida más que los síntomas fueron los criterios de valoración (p. ej., 75).

La farmacoterapia básica del trastorno de la adaptación consiste en el tratamiento sintomático del insomnio, la ansiedad y los ataques de pánico. Es frecuente el empleo de benzodiazepinas para aliviar estos (76). Aunque algunos recomiendan los antidepresivos (77), sobre todo si no se ha obtenido ningún beneficio con la psicoterapia, hay escasa evidencia sólida que respalde su uso. No obstante, los que tienen propiedades sedantes dirigidas al sueño y la ansiedad pueden ser útiles cuando hay contraindicaciones para las benzodiazepinas (78), como en aquellos con un antecedente de dependencia de drogas.

Hay algunos estudios específicamente dirigidos a la farmacoterapia del trastorno de adaptación y estos corresponden principalmente a personas con el subtipo de ansiedad (79-85). Un estudio (79) en que se comparó una benzodiazepina con un fármaco no benzodiazepínico demostró que los efectos ansiolíticos de cada uno eran similares, aunque un mayor número de pacientes respondieron a los fármacos no benzodiazepínicos. En dos estudios aleatorizados comparativos con placebo se

evaluaron fitofármacos, entre ellos extractos de kava-kava (80) y extracto de valeriana más otros (81) y se demostró un efecto favorable sobre los síntomas. En un estudio se observó que la tianeptina, el alprazolam y la mianserina tenían la misma eficacia (82), en tanto que un estudio preliminar de pacientes oncológicos con estado afectivo ansioso y deprimido demostró que la trazodona era superior a una benzodiazepina (83). En un estudio en torno a la atención primaria (84) se evaluó la respuesta de los pacientes con depresión mayor y con trastorno de la adaptación a los antidepresivos, utilizando cambios notificados en la discapacidad funcional basándose en información obtenida de notas de casos. En general, el grupo con trastorno de la adaptación tuvo el doble de posibilidades de responder a los antidepresivos. Sin embargo, puesto que este fue un estudio de notas de casos retrospectivos, es dudosa la pertinencia de los hallazgos. En un estudio se compararon las intervenciones farmacológicas y psicológicas en sujetos con trastornos de la adaptación asignados de manera aleatoria a psicoterapia de apoyo, un antidepresivo, una benzodiazepina o placebo, y se encontró que todos mejoraban en grado importante (85). En general, estos estudios brindaron apoyo a la superioridad de los antidepresivos y supuestamente para cualquier tratamiento específico del trastorno de la adaptación, pero sin duda se necesitan más estudios.

## CONCLUSIONES

Los trastornos de la adaptación son trastornos mentales frecuentes, sobre todo en la interconsulta psiquiátrica. Su prevalencia al parecer es mayor en niños y adolescentes, en quienes se asocian a una morbilidad importante y a un pronóstico más desfavorable que en los adultos. La conducta suicida es frecuente tanto en adolescentes como en adultos con estos trastornos y el trastorno de la adaptación es el diagnóstico establecido hasta en un tercio de los pacientes jóvenes que mueren por suicidio.

Existen problemas importantes con los criterios diagnósticos para el trastorno de la adaptación tanto en la ICD-10 como en el DSM-IV. El más notorio de estos es la categoría de trastornos subsindrómicos. Esto ha dado por resultado que sea objeto de escasa investigación. Así mismo, las clasificaciones actuales no proporcionan guía para distinguir estos trastornos de las reacciones de adaptación normal al estrés y comentan el diagnóstico de la depresión mayor en personas con reacciones autolimitadas a los factores estresantes.

Los tratamientos de los trastornos de la adaptación no se investigan en grado suficiente, aunque es posible que la opción preferida sean las intervenciones psicológicas breves.

## Bibliografía

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3rd ed., revised. Washington: American Psychiatric Association, 1987.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. Washington: American Psychiatric Association, 1994.
3. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization, 1992.
4. Fabrega H, Mezzich J. Adjustment disorder and psychiatric practice: cultural and historical aspects. *Psychiatry* 1987;50:31-49.

5. Fard F, Hudgens RW, Welner A. Undiagnosed psychiatric illness in adolescents: a prospective study. *Arch Gen Psychiatry* 1979;35:279-81.
6. Greenberg WM, Rosenfeld D, Ortega E. Adjustment disorder as an admission diagnosis. *Am J Psychiatry* 1995;152:459-61.
7. Strain JJ, Smith GC, Hammer JS. Adjustment disorder: a multisite study of its utilisation and interventions in the consultation-liaison psychiatry setting. *Gen Hosp Psychiatry* 1998;20:139-49.
8. Huyse F, Herzog T, Lobo A et al. Consultation-liaison psychiatric service delivery: results from a European study. *Gen Hosp Psychiatry* 2001;23:124-32.
9. Diefenbacher A, Strain JJ. Consultation-liaison psychiatry: stability and change over a 10-year period. *Gen Hosp Psychiatry* 2002;24:249-56.
10. Strain J, Diefenbacher A. The adjustments disorders: the conundrums of the diagnoses. *Compr Psychiatry* 2008;49:121-30.
11. Silverstone PH. Prevalence of psychiatric disorders in medical inpatients. *J Nerv Ment Dis* 1996;184:43-51.
12. Okamura H, Watanabe T, Narabayashi M et al. Psychological distress following first recurrence of disease in patients with breast cancer: prevalence and risk factors. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 61:131-7.
13. Rigatelli M, Galeazzi GM, Palmieri G. Consultation-liaison psychiatry in obstetrics and gynaecology. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2002;23:165-72.
14. Taggart C, O'Grady J, Stevenson M et al. Accuracy of diagnosis and routine psychiatric assessment in patients presenting to an accident and emergency department. *Gen Hosp Psychiatry* 2006;8:330-5.
15. Myers JK, Weissman MM, Dischler GL et al. Six-month prevalence of psychiatric disorders in three communities 1980 to 1982. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:959-67.
16. 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.
17. Jenkins R, Lewis G, Bebbington P et al. The National Psychiatric Morbidity surveys of Great Britain – initial findings from the household survey. *Psychol Med* 1997;27:775-89.
18. Ayuso-Mateos JL, Vazquez-Barquero JL, Dowrick C et al. Depressive disorders in Europe: prevalence figures from the ODIN study. *Br J Psychiatry* 2001;179:308-16.
19. Maercker A, Forstmeier S, Enzler A et al. Adjustment disorder, posttraumatic stress disorder, and depressive disorders in old age: findings from a community survey. *Compr Psychiatry* 2008;49:113-20.
20. Casey PR, Dillon S, Tyrer P. The diagnostic status of patients with conspicuous psychiatric morbidity in primary care. *Psychol Med* 1984;14:673-81.
21. Blacker CVR, Clare AW. The prevalence and treatment of depression in general practice. *Psychopharmacology* 1988;95:14-7.
22. Shear KM, Greeno C, Kang J et al. Diagnosis of non-psychotic patients in community clinics. *Am J Psychiatry* 2000;157:581-7.
23. First MB, Spitzer RL, Williams JW et al. Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID 1). New York: Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute, 1995.
24. Koran LM, Sheline Y, Imai K et al. Medical disorders among patients admitted to a public sector psychiatric in-patient unit. *Psychiatr Serv* 2003;53:1623-5.
25. Hill P. Adjustment disorder. In: Rutter M, Taylor EA (eds). *Child and adolescent psychiatry*. Oxford: Blackwell, 2002:510-9.
26. Andreasen NC, Hoenck PR. The predictive value of adjustment disorders: a follow-up study. *Am J Psychiatry* 1982;139:584-90.
27. Bird HR, Gould MS, Yager T et al. Risk factors for maladjustment in Puerto Rican children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989;28:847-50.
28. Almqvist F, Kumpulainen K, Ikaheimo K et al. Psychiatric disturbances among pre-pubertal children in southern Finland. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1998;33:310-18.
29. Doran RJ, Petti TA. Clinical and demographic characteristics of child and adolescent partial hospital patients. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989;28:66-9.
30. Steinhausen HC, Erdin A. A comparison of ICD-9 and ICD-10 diagnoses of child and adolescent psychiatric disorders. *J Child Psychol Psychiatry* 1991;32:909-20.
31. Kovacs M, Ho V, Pollack MH. Criterion and predictive validity of diagnosis of adjustment disorder: a predictive study of children with new onset insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Psychiatry* 1995;152:552-8.
32. Kendell RE. *The role of diagnosis in psychiatry*. Oxford: Blackwell, 1972.
33. Casey P, Maracy M, Kelly BD et al. Can adjustment disorder and depressive episode be distinguished? Results from ODIN. *J Affect Disord* 2006;92:291-7.
34. Pelkonen M., Marttunen M, Henriksson M et al. Suicidality in adjustment disorder, clinical characteristics of adolescent outpatients. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2005;14:174-80.
35. Kryzhananovskaya L, Canterbury R. Suicidal behaviour in patients with adjustment disorders. *Crisis* 2001;22:125-31.
36. Lonnqvist JK, Henriksson MM, Isometsa ET et al. Mental disorders and suicide prevention. *Psychiatry Clin Neurosci* 1995;49: S111-6.
37. Manoranjitham SD, Rajkumar AP, Thangadurai P et al. Risk factors for suicide in rural south India. *Br J Psychiatry* 2010;196:26-30.
38. Maj M. Are we able to differentiate between true mental disorders and homeostatic reactions to adverse life events? *Psychother Psychosom* 2007;76:257-9.
39. Wakefield J. Diagnosing DSM-IV. Part 1: DSM-IV and the concept of disorder. *Behav Res Ther* 1997;35:633-49.
40. Rosen GM, Spitzer RL, McHugh PR. Problems with the post traumatic stress disorder diagnosis and its future in DSM-V. *Br J Psychiatry* 2008;192:3-4.
41. Polyakova I, Knobler HY, Ambrumova A et al. Characteristics of suicide attempts in major depression versus adjustment disorder. *J Affect Disord* 1998;47:159-67.
42. Runeson BS, Beskow J, Waern M. The suicidal process in suicides among young people. *Acta Psychiatr Scand* 1996;93:35-42.
43. Jones R, Yates WR, Zhou MH. Readmission rates for adjustment disorders: comparison with other mood disorders. *J Affect Disord* 2001;71:199-203.
44. Rosen GM. Traumatic events, criterion creep, and the creation of pretraumatic stress disorder. *Sci Rev Ment Health Pract* 2004;3:46-7.
45. McHugh PR, Treisman G. PTSD: a problematic diagnostic construct. *J Anxiety Disord* 2007;21:211-22.
46. Baumeister H, Maercker A, Casey P. Adjustment disorders with depressed mood: a critique of its DSM-IV and ICD-10 conceptualization and recommendations for the future. *Psychopathology* 2009;42:139-47.
47. Lewis G, Pelosi AJ, Araya R et al. Measuring psychiatric disorders in the community: a standardised assessment for use by lay interviewers. *Psychol Med* 1992;22:465-86.
48. Kessler RC, Ustun TB. The World Mental Health (WMH) Survey Initiative version of the World Health Organization Composite International Diagnostic Interview (CIDI). *Int J Methods Psychiatr Res* 2004;13:93-121.
49. Wing JK, Babor T, Brugha T et al. SCAN: Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:589-93.
50. Sheehan D, Lecrubier Y, Sheehan KH et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and vali-

- dation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl. 20):22-33.
51. Zung WW. A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry* 1965;12:63-70.
  52. Passik SD, Kirsh KL, Donaghy K et al. An attempt to apply the Zung Self Rating Depression Scale as a "lab test" to trigger followup in ambulatory oncology clinics: criterion validity and detection. *J Pain Symptom Manage* 2001;21:273-81.
  53. Kirsh KL, McGrew JH, Dugan M et al. Difficulties in screening for adjustment disorder, Part 1: Use of existing screening instruments in cancer patients undergoing bone marrow transplantation. *Palliat Support Care* 2004;2:23-31.
  54. Gawronski I, Privette G. Empathy and reactive depression. *Psychol Rep* 1997;80:1043-50.
  55. Kirsh KL, McGrew JH, Passik SD. Difficulties in screening for adjustment disorder, Part 2: An attempt to develop a novel self-report screening instrument in cancer patients undergoing bone marrow transplantation. *Palliat Support Care* 2004;2:33-4.
  56. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361-70.
  57. Akechi N, Okuyama T, Sugawara Y et al. Adjustment disorders and post traumatic stress disorder in terminally ill cancer patients: associated and predictive factors. *J Clin Oncol* 2004;22:1957-65.
  58. Akizuki N, Akechi T, Nakanishi T et al. Developing a brief Screening interview for adjustment disorder and major depression in patients with cancer. *Cancer* 2003;97:2605-13.
  59. Trivedi MH, Rush AJ, Ibrahim HM et al. The Inventory of Depressive Symptomatology, Clinician Rating (IDS-C) and Self-Report (IDS-SR), and the Quick Inventory of Depressive Symptomatology, Clinician Rating (QIDS-C) and Self-Report (QIDS-SR) in public sector patients with mood disorders: a psychometric evaluation. *Psychol Med* 2004;34:73-82.
  60. Despland JN, Monod L, Ferrero F. Clinical relevance of adjustment disorder in DSM-III-R and DSM-IV. *Compr Psychiatry* 1995;36:454-60.
  61. For-Wey L, Fin-Yen L, Bih-Ching S. The pre-morbid personality in military students with adjustment disorder. *Military Psychology* 2006;18:77-88.
  62. For-Wey L, Fin-Yen L, Bih-Ching S. The relationship between life adjustment and parental bonding in military personnel with adjustment disorder in Taiwan. *Military Medicine* 2002;167:678-82.
  63. Giotakos O, Konstantakopoulos G. Parenting received in childhood and early separation anxiety in male conscripts with adjustment disorder. *Military Medicine* 2002;167:28-33.
  64. Paykel ES, Klerman GL, Prusoff BA. Personality and symptom pattern in depression. *Br J Psychiatry* 1976;129:327-34.
  65. Benjaminsen S. Primary non-endogenous depression and features attributed to reactive depression. *J Affect Disord* 1981;3:245-59.
  66. Coryell W, Winokur G, Maser JD. Recurrently situational (reactive) depression: a study of course, phenomenology and familial psychopathology. *J Affect Disord* 1994;31:203-10.
  67. National Institute for Clinical Excellence. Depression: Management of depression in primary and secondary care. Clinical Guideline 23. [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk).
  68. Linehan MM, Comtois MA, Murray AM et al. Two year randomised controlled trial and follow-up of dialectical behaviour therapy vs therapy by experts for suicidal behaviour and borderline personality disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:557-66.
  69. Frankel M. Ego enhancing treatment of adjustment disorders of later life. *J Geriatr Psychiatry* 2001;34:221-3.
  70. Gonzalez-Jaimes EI, Tirnball-Plaza B. Selection of psychotherapeutic treatment for adjustment disorder with depressive mood due to acute myocardial infarction. *Arch Med Res* 2003;34:298-304.
  71. Van der Klink JJ, Blonk RW, Schene AH et al. Reducing long term sickness absence by an activating intervention in adjustment disorders: a cluster randomised design. *Occup Environ Med* 2003;60:429-37.
  72. Nardi C, Lichtenberg P, Kaplan Z. Adjustment disorder of conscripts as a military phobia. *Military Medicine* 1994;159:612-6.
  73. Akechi T, Okuyama T, Surawara Y et al. Major depression, adjustment disorders and post-traumatic stress disorder in terminally ill cancer patients: associated and predictive factors. *J Clin Oncol* 2004;15:1957-65.
  74. Markowitz JC, Klerman GL, Perry SW. Interpersonal psychotherapy of depressed HIV-positive outpatients. *Hosp Commun Psychiatry* 1992;43:885-90.
  75. Fawzy FL, Canada AL, Fawzy NW. Malignant melanoma: effects of a brief structured psychiatric intervention on survival and recurrence at 10 year follow-up. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:100-3.
  76. Shaner R. Benzodiazepines in psychiatric emergency settings. *Psychiatr Ann* 2000;30:268-75.
  77. Stewart JW, Quitkin FM, Klein DF. The pharmacotherapy of minor depression. *Am J Psychother* 1992;46:23-36.
  78. Uhlenhuth EH, Balter MB, Ban TA et al. International study of expert judgement on therapeutic use of benzodiazepines and other psychotherapeutic medications. III: Clinical features affecting experts' therapeutic recommendations in anxiety disorders. *Psychopharmacol Bull* 1995;31:289-96.
  79. Nguyen N, Fakra E, Pradel V et al. Efficacy of etifoxine compared to lorazepam monotherapy in the treatment of patients with adjustment disorder with anxiety: a double blind controlled study in general practice. *Hum Psychopharmacol* 2006;2:139-49.
  80. Voltz HP, Kieser M. Kava-kava extract WS 1490 versus placebo in anxiety disorders: a randomised placebo-controlled 25 week outpatient trial. *Pharmacopsychiatry* 1997;30:1-5.
  81. Bourin M, Bougerol T, Guitton B et al. A combination of plant extracts in the treatment of outpatients with adjustment disorder and anxious mood: controlled study versus placebo. *Fundam Clin Pharmacol* 1994;11:127-32.
  82. Ansseau M, Bataille M, Briole G et al. Controlled comparison of tianeptine, alprazolam and mianserin in the treatment of adjustment disorders with anxiety and depression. *Hum Psychopharmacol* 1996;11:293-8.
  83. Razavi D, Kormoss N, Collard A et al. Comparative study of the efficacy and safety of trazadone versus clorazepate in the treatment of adjustment disorders in cancer patients: a pilot study. *J Int Med Res* 1999;27:264-72.
  84. Hameed U, Schwartz TL, Malhotra K et al. Antidepressant treatment in the primary care office: outcomes for adjustment disorder versus major depression. *Ann Clin Psychiatry* 2005;17:77-81.
  85. De Leo D. Treatment of adjustment disorders: a comparative evaluation. *Psychol Rep* 1989;64:51-4.

## Tenemos alguna evidencia científica sólida de utilidad clínica en torno a la fisiopatología de la esquizofrenia?

STEPHEN M. LAWRIE, BAYANNE OLABI, JEREMY HALL, ANDREW M. MCINTOSH

*Division of Psychiatry, School of Molecular and Clinical Medicine, Royal Edinburgh Hospital, Morningside, Edinburgh EH10 5HF, UK*

*Un diagnóstico de esquizofrenia, al igual que en la mayor parte del ejercicio clínico psiquiátrico, se establece en gran parte dilucidando los síntomas en relación con criterios subjetivos, aunque operacionalizados. Este diagnóstico proporciona luego alguna justificación para el tratamiento. Las pruebas diagnósticas y terapéuticas objetivas son mucho más convenientes, siempre y cuando se midan y se interpreten de manera fiable. Se han logrado avances definidos en nuestros conocimientos de la esquizofrenia en los últimos decenios, pero se ha prestado escasa atención a la forma en que esta información podría utilizarse en el ejercicio clínico. Analizamos aquí la utilidad potencial de los factores de riesgo más sólidos y mejor reproducidos para la esquizofrenia así como las manifestaciones de esta en los dominios clínico, epidemiológico, cognitivo, de biomarcadores en sangre y de estudios por neuroimágenes. Ponemos especial énfasis en la sensibilidad, la especificidad y la potencia diagnóstica de índices fisiopatológicos para elaborar un diagnóstico, establecer un diagnóstico temprano o pronosticar la respuesta al tratamiento en los pacientes con esquizofrenia. Llegamos a la conclusión de que diversas medidas en la actualidad disponibles tienen el potencial de incrementar el rigor de las evaluaciones clínicas en la esquizofrenia. Proponemos que ha llegado el momento de evaluar con más detalle estas y otras anomalías bien reproducidas como posibles guías diagnósticas y de pronóstico objetivas y dirigir en esta dirección las investigaciones clínicas, terapéuticas y nosológicas futuras.*

**Palabras clave:** Esquizofrenia, etiología, fisiopatología, diagnóstico, diagnóstico temprano, respuesta al tratamiento, potencia diagnóstica, cociente de probabilidades.

*(World Psychiatry 2011;10:19-31)*

En el ejercicio psiquiátrico cotidiano se establecen los diagnósticos observando la gama de síntomas que presenta un paciente con escasa contribución de signos observables y prácticamente ninguna de las pruebas diagnósticas. Esto ubica a la psiquiatría en una posición inusual, pero no única, en comparación con otras disciplinas médicas (1,2). La exactitud diagnóstica, la formulación del pronóstico, los planes de tratamiento y la evaluación del tratamiento dependen de evaluaciones relativamente subjetivas por parte del clínico y por tanto presa de influencias culturales indebidas y criterios de valor (3,4). Existe la necesidad apremiante de pruebas objetivas que permitan mejorar la clasificación de los trastornos psiquiátricos para estratificar a los pacientes en grupos más homogéneos y elaborar planes acordes para su tratamiento. El enfoque de la investigación actual en los «biomarcadores» genéticos, basados en proteínas y relacionados con estudios por imágenes podrían ayudar a desplazar los diagnósticos sindrómicos hacia una clasificación etiológica o fisiopatológica y también ayudar a la investigación para identificar dianas terapéuticas.

En los últimos 100 años, aproximadamente, desde que se describió por primera vez la esquizofrenia (5) y se la denominó (6), es posible que se hayan refinado los criterios diagnósticos, pero el procedimiento en el ejercicio clínico cotidiano se ha mantenido en esencia igual. Los psiquiatras dependen de la descripción de los síntomas por parte del paciente, de las

exploraciones del estado mental y de las observaciones conductuales, acordes con las categorías enunciadas en el DSM-IV y la ICD-10. En los dos manuales, la presentación de los síntomas de primer orden (SPO) de Schneider suele bastar para establecer un diagnóstico de esquizofrenia. Estos criterios diagnósticos han facilitado la investigación sobre las causas de la esquizofrenia y se han logrado avances definidos en nuestros conocimientos de sus orígenes y desarrollo. Diversos factores de riesgo para el desarrollo subsiguiente de la esquizofrenia están documentados más allá de una duda razonable (7,8) y se ha reproducido bien una serie impresionante de hallazgos genéticos, anatómicos, funcionales, neurofisiológicos y neuropsicológicos con respecto a la fisiopatología de la esquizofrenia (9,10). Sin embargo, la duda clínica fundamental es si hemos aprendido algo sobre la naturaleza de la esquizofrenia que pueda ser útil en el tratamiento de nuestros pacientes.

En este análisis abordamos esta interrogante por lo que respecta a establecer un diagnóstico o un diagnóstico temprano y para pronosticar la respuesta al tratamiento. Hacemos esto identificando los hallazgos más sólidos y analizando sus potenciales aplicaciones en el ejercicio clínico, en los dominios de las manifestaciones clínicas, la información sobre los antecedentes, las pruebas cognitivas, los biomarcadores séricos, los estudios por imágenes estructurales y funcionales y los índices electrofisiológicos.

### MÉTODOS DEL ANALISIS

Como aquí estamos interesados en la utilidad clínica sobre todo y más que en la significación estadística, nos concentramos en estudios que proporcionan datos relativos a la sensibilidad y a la especificidad de las variables como una ayuda diagnóstica, la potencia diagnóstica de un resultado de la prueba o la probabilidad de que un resultado de la prueba en un paciente específico sea indicativo de esquizofrenia. Cabe hacer notar que la sensibilidad y la especificidad por lo general son propiedades constantes de una prueba, las cuales son útiles para planificar los servicios pero no para tratar a pacientes individuales. El valor diagnóstico de un resultado positivo (VDRP) o el valor diagnóstico de un resultado negativo (VDRN) de una prueba nos indica el grado de riesgo para un determinado paciente, lo cual tiene utilidad clínica, pero los VDRP y los VDRN son medidas que dependen de la prevalencia y por tanto su desempeño es muy variable en diferentes circunstancias (11). Los cocientes de probabilidades constituyen un medio para utilizar los datos de sensibilidad y especificidad al calcular las repercusiones de los resultados de la prueba en un paciente específico (12-14). Como una regla general aproximada, los cocientes de probabilidades de un resultado positivo de la prueba (CP+) de más de 5, y de preferencia superiores a 10, incrementan el riesgo del trastorno en casi un 30% o un 45%, respectivamente.

te. Esto último, por ejemplo, indicaría un cambio evidente de una probabilidad previa a la prueba de digamos 50% (incertidumbre máxima) a una probabilidad después de la prueba de 95% (muy probable). Esto podría parecer a simple vista un procedimiento extraño, pero es lo que fundamenta, por ejemplo, el empleo del cuestionario CAGE para identificar los problemas de alcoholismo y el Mini Examen del Estado Mental para diagnosticar la demencia (15,16).

El tipo de estudio que necesitamos para una prueba diagnóstica es una población transversal que compare una población representativa de pacientes y no casos (testigos para diagnóstico, otros diagnósticos para diagnóstico diferencial) que se han evaluado con la norma de referencia y que se han valorado con enmascaramiento en relación con la prueba. Para el diagnóstico temprano y las pruebas de respuesta al tratamiento, necesitamos un estudio prospectivo longitudinal y de preferencia prospectivo de una cohorte de pacientes evaluados antes o después del inicio de su trastorno y con un seguimiento hasta que se cumpla o no se cumpla la variable, de preferencia con una pérdida de seguimiento inferior al 20%.

En este análisis, nuestro propósito fue identificar la evidencia científica reproducida de análisis sistemáticos para el diagnóstico, el diagnóstico temprano y la respuesta al tratamiento de la esquizofrenia por lo que respecta a la fiabilidad de la evaluación, la magnitud de la diferencia entre la esquizofrenia y los testigos así como la capacidad de distinguirla del trastorno bipolar.

En cada uno de nuestros dominios especificados buscamos en concreto análisis tomando en cuenta en parte la fiabilidad de la medición, la heterogeneidad y el sesgo de publicación. Preferimos los análisis que comunicaban una magnitud de efecto como la *d* de Cohen de 1 o más, ya que ésta aproximada y generalmente corresponde a un 70% de no imbricación de la distribución de los datos y a oportunidades relativas (OR) de alrededor de 5 (17).

## DIAGNOSTICO

En el ejercicio médico cotidiano, la obtención de la historia clínica permite identificar «hipótesis» diagnósticas. La evidencia científica en pro y en contra de éstas se investiga en la exploración física y (en condiciones ideales) en pruebas diagnósticas confirmadoras. En psiquiatría se sigue un enfoque inicial similar mediante la valoración del estado men-

tal, lo que comprende una evaluación más explícita del aspecto, la conducta y el lenguaje que en los otros casos de la medicina, pero también varias preguntas que son simplemente más recopilación de antecedentes y algunas pruebas cognitivas a menudo de validez dudosa. Nosotros los psiquiatras curiosamente tenemos aversión por la exploración física de nuestros pacientes y es sorprendente que estemos dispuestos a aceptar «un SNC en general normal» en las historias clínicas cuando esto probablemente significa que no se intentó realizar una exploración neurológica. Podríamos considerar posibles explicaciones «orgánicas» para la «esquizofrenia secundaria» y evaluar la remisión de los pacientes para que se les efectúen estudios por imágenes del cerebro en casos inusuales, pero esto es prácticamente lo más que solemos investigar.

Para obtener algunos antecedentes clínicos y como una comparación para los análisis de laboratorio, tomamos en cuenta inicialmente la base de datos sobre aspectos decisivos de la exploración clínica al establecer un diagnóstico de esquizofrenia.

## Historia clínica y exploración física

### Síntomas psicóticos

Aunque es inverosímil y pese a la tautología potencial, los tipos específicos de síntomas psicóticos por sí mismos no son manifestaciones sólidas asociadas a la esquizofrenia. Los delirios atípicos, por ejemplo, se obtienen con menos fiabilidad (media de la  $\kappa$  en los estudios de 0,5 o «moderada») que los delirios en general (0,7 o «acuerdo considerable») (18) y tienen una escasa especificidad, pese a un VDRP de hasta 0,82 en 214 ingresos consecutivos (19). Así mismo, se ha exagerado que los SPO de Schneider son patognomónicos, ya que son demasiado raros para ser un auxiliar diagnóstico generalmente útil, sobre todo si se definen en forma estricta, y a la vez son demasiado frecuentes en otros trastornos psicóticos (20). Peralta y Cuesta (21) incorporaron en un ensayo 660 pacientes

ingresados con «la gama completa» de trastornos psicóticos y observaron que cualquier SPO en un individuo por lo general tenía un CP+ de 1 a 2 para la esquizofrenia, lo que dependía del síntoma específico y de los criterios diagnósticos evaluados, y que ningún SPO tenía un CP+ de más de 4.

### Factores de riesgo como auxiliares diagnósticos

Hay pruebas claras de que diversas variables aumentan el riesgo de esquizofrenia en un grado estadísticamente significativo (7,8,22). En la tabla 1 se enumeran algunas de estas. De hecho, muchos de estos factores de riesgo y sobre todo antecedentes familiares y del desarrollo, a veces se utilizan como pruebas de apoyo para establecer un diagnóstico de esquizofrenia, pero de una manera informal y variable. Estos factores pocas veces aumentan más de cinco tantos el riesgo en relación con el riesgo inicial en la población de 1%, aproximadamente. Incluso la elevación del riesgo a cerca del 10% ante un antecedente familiar positivo en un pariente en primer grado (10) es sin duda no muy útil y para el esclarecimiento fiable de esta información se necesitarían evaluaciones estructuradas (23).

En los casos en los que estos factores de riesgo podrían ser útiles es en el diagnóstico diferencial, tal vez sobre todo en el contexto intrahospitalario donde la psicosis tiene mucho más frecuencia, ya que las psicosis mayores se reproducen parcialmente idénticas (24) y el nacimiento en una zona urbana y las alteraciones del desarrollo pueden ser riesgos más potentes para la esquizofrenia que para el trastorno bipolar (22).

Por otra parte, aunque el riesgo de esquizofrenia sin duda aumenta con las complicaciones obstétricas (CO), el riesgo adicional de alguna complicación es mucho más pequeño y las CO probablemente aumenten las posibilidades de una gama de desenlaces adversos del desarrollo neurológico (25,26). Si se fuera a utilizar clínicamente la interrelación

**Tabla 1** Los factores de riesgo históricos para la esquizofrenia que mejor se han reproducido (adaptado de 7 y 22)

Variable	Grado de riesgo	Citas bibliográficas clave
Antecedentes familiares	CR hasta 50	Gottesman (10)
Estado de inmigrante	OR = 5	Cantor-Graae y Selten (27)
Dificultades sociales en la infancia	OR hasta 5	Tarbox y Pogue-Geile (110)
Complicaciones obstétricas	OR = 2 a 3	Cannon et al (26)
Consumo de cannabis	OR = 2 a 3	Moore et al (29)

CR, cociente de riesgo; OR, oportunidades relativas.

entre la migración y la esquizofrenia, pese a la heterogeneidad (27), pronto se podría incurrir en alegatos de racismo. El uso regular de cannabis es un factor de riesgo para la esquizofrenia (28,29), pero a veces se arguye sin mucha evidencia científica, que esta puede no ser una relación causal, es decir, que las personas preesquizofrénicas adoptan el consumo de cannabis tal vez en un intento por automedicarse (30).

No obstante, estudios aleatorizados y comparativos aclaran que los cannabinoides prescritos, por ejemplo, como antieméticos para las personas con neoplasias malignas aumentan el riesgo de alucinaciones unos seis tantos y de delirio más de ocho tantos (31). Por consiguiente, el cannabis puede solamente inducir a síntomas psicóticos y es posible que se necesite algún otro factor adicional o por lo menos el uso frecuente y crónico para que sobrevenga esquizofrenia. En consecuencia, el procedimiento clínico normal de establecer un diagnóstico de psicosis provocada por drogas o cannabis en usuarios constantes de drogas, y la observación vigilante para ver si sobreviene esquizofrenia, probablemente sea adecuado. Sin embargo, desconocemos si existe algún estudio en el que se evalúe este procedimiento, o de hecho las ventajas relativas de las evaluaciones subjetivas frente a las objetivas del empleo de cannabis al hacer esto.

Es de esperar que utilicemos los factores de riesgo para establecer un diagnóstico de esquizofrenia, pero como se pone en práctica esto en la actualidad esto es un riesgo.

### Signos físicos

Pese a nuestra renuencia a realizar la exploración física de nuestros pacientes, resulta claro que hay algunos signos físicos que son factores de riesgo para la esquizofrenia y que tienen una importancia fisiopatológica potencial. Sin embar-

go, las «anomalías» físicas leves como el perímetro cefálico anormal, el hipertelorismo y el ser zurdo son demasiado inespecíficas y solo aumentan levemente el riesgo de esquizofrenia (32,33), en tanto que los patrones dermatoglíficos son difíciles de distinguir (34). Los signos neurológicos «blandos» (SNB) son más promisorios por cuanto se ha comunicado que el 50% al 60% de los pacientes con esquizofrenia tienen disfunciones observables en la integración sensorial y la coordinación motriz, en comparación con casi un 5% de los testigos normales (35). En un análisis sistemático y metanálisis reciente y minucioso, Chan et al., (36) encontraron una magnitud de efecto global de 1,08, lo que corresponde a una separación de un 73% (17) entre las poblaciones, aunque esta magnitud de efecto probablemente está inflada por las dificultades para el enmascaramiento de tales valoraciones en el paciente y en los testigos. Sin embargo, hubo una heterogeneidad estadística en gran parte inexplicable e indicios de sesgo de publicación, potencialmente atribuibles a dificultades para dilucidar de manera fiable estos fenómenos denominados de forma apropiada.

La valoración rigurosa de los SNB puede ser muy difícil en pacientes con las psicosis más agudas. Así mismo, si bien esta claro que estos signos no son simplemente atribuibles al tratamiento antipsicótico, no se ha aclarado en qué medida reflejan la índole de los procesos fisiopatológicos subyacentes en la esquizofrenia, ya que pocas veces se ha estudiado la especificidad de la enfermedad (35). Sin embargo, puesto que determinados SNB pueden ser más mediados por factores genéticos (37) y se han propuesto SNB como pronosticadores del desenlace clínico y funcional (35), este campo ofrece perspectivas favorable para más investigaciones orientadas a los aspectos clínicos (Tabla 2). Puede ser útil considerar la fiabilidad y la es-

pecificidad diagnóstica de los signos individuales en los dominios importantes de los SNB y sus posibles fundamentos anatómicos —destreza motora (cerebelo), reflejos primitivos (lóbulo frontal), secuencias motoras (corteza prefrontal, CPF) e integración sensorial (lóbulo parietal)— con más detalle que solamente una calificación global de los SNB.

### Pruebas cognitivas

La evaluación del estado cognitivo en el ejercicio psiquiátrico cotidiano suele realizarse con algunas pruebas rápidas de fiabilidad y validez en gran parte no demostradas. La evaluación rigurosa del desempeño cognitivo no es un procedimiento sistemático fuera de un contexto de investigación, pero los pacientes con esquizofrenia ciertamente tienen una gama de alteraciones intelectuales (38), la mayor parte de las cuales se ponen de manifiesto en el primer episodio (39). Los metanálisis han identificado considerables disfunciones ( $d > 1$ ) de la inteligencia general (38-40), la velocidad de procesamiento (41), diversos aspectos de la memoria (38,39,42,43), la fluidez verbal (44), la cognición social (45) y la teoría mental (46). Sin embargo, sigue siendo difícil establecer si existen disfunciones específicas por encima de las reducciones del desempeño general. Así mismo, existe una notable heterogeneidad entre los estudios, lo cual podría atribuirse a los efectos del estado mental sobre el desempeño y la cooperación, el hecho de que muchos pacientes en ocasiones se acercan a rendimientos normales y también a la variación de las poblaciones estudiadas y de la manera en que se llevan a cabo y se califican las evaluaciones.

Desde un punto de vista fisiopatológico, también está el problema de que muchos de estas disfunciones cognitivas al parecer en su mayor parte están presentes antes del inicio de la psicosis, y

**Tabla 2** Efectos constantes importantes según los metanálisis de estudios de la exploración física y cognitiva en pacientes con esquizofrenia

	Magnitud de efecto frente a testigos	Diferente de los familiares	Evidente en el primer episodio	Especificidad frente a trastorno bipolar	Otros aspectos
SNB	1,08 pero con heterogeneidad (Chan et al., 36)	Sí	Sí	Se necesita más estudio	Fiabilidad del enmascaramiento y aspectos de posibilidad práctica; los dominios y aspectos específicos pueden tener propiedades diagnósticas más sólidas
IQ	1,10 pero con heterogeneidad (Heinrichs y Zakzanis, 38)	Sí	Sí, al menos en parte, pero alguna progresión posible	Los déficit de IQ premórbidos pueden diferenciar	Diversos métodos

SNB, signos neurológicos «blandos».

por lo menos en algunos casos ocurre un deterioro adicional después del inicio; todo probablemente sujeto a factores de confusión como otros factores de riesgo, efectos del tratamiento y otros aspectos del trastorno (40,47). En muy escasos estudios de esta vasta bibliografía se ha evaluado la utilidad diagnóstica potencial de las disfunciones, aunque hay demostraciones reproducidas de que casi 80% de los pacientes tienen puntajes por debajo de los umbrales para la memoria normales (48, 49).

Desde una perspectiva clínica, la mayor parte de las disfunciones en tareas también al parecer son evidentes en los pacientes con trastorno bipolar y depresión psicótica, aunque en un grado levemente menor (50-52). Sin embargo, las alteraciones intelectuales generales se observan con más frecuencia en la esquizofrenia más que en el trastorno bipolar, sobre todo antes del diagnóstico (38,51). Puede ser que el nivel de IQ y tal vez sobre todo el deterioro premórbido a posmórbido proporcionen información útil para establecer los diagnósticos (53,54), o tal vez para identificar un subgrupo con riesgo de un pronóstico desfavorable o con necesidad de tratamiento intensivo. Dada la heterogeneidad de las valoraciones del IQ en la esquizofrenia, también puede ser congruente evaluar aspectos definidos tales como la velocidad de procesamiento o la fluidez verbal, tal vez como parte de evaluaciones breves con propiedades psicométricas bien valoradas, por ejemplo, la Valoración Breve de la Cognición en la Esquizofrenia (55).

### **Análisis sanguíneos de «biomarcadores»**

#### *Genómica*

Es bien sabido que la esquizofrenia tiene un importante componente hereditario. Los factores genéticos y las interacciones genoambientales contribuyen hasta con 80% a la susceptibilidad a la enfermedad (10,56). Puesto que el fenotípico clínico es complejo y la fisiopatología posiblemente es poligénica, ha sido difícil de encontrar los genes que intervienen. En los últimos años, una serie de hallazgos convergentes en estudios de ligamiento (57), de asociación y en animales han implicado de manera invariable a varios genes, de lo cual la evidencia científica más constante es supuestamente el «haplotipo islándico» en el gen de la neuregulina-1 (58), aunque las OR globales de casi 2 y la incertidumbre

persistente con respecto a cuál genotipo específico está implicado significa que esto sigue siendo de interés puramente investigativo. La cartografía completa reciente del genoma humano ha permitido varios estudios de asociación de todo el genoma en la esquizofrenia, que han sido objeto de metanálisis los cuales han revelado pequeños efectos múltiples en todo el genoma, siendo el efecto global más potente (OR ~ 1,09) en el gen ZNF804A que codifica una proteína con dedo de zinc putativa (59).

Así mismo, se han identificado variantes infrecuentes que confieren riesgo para la esquizofrenia. Tal vez el ejemplo más notable es el gen DISC1 (Alterado en la esquizofrenia 1), identificado en una extensa familia escocesa en la cual una translocación cromosómica conlleva una alta frecuencia de esquizofrenia (60), aunque esta translocación posiblemente es específica de esta familia y aumenta el riesgo de trastorno bipolar y también de depresión. Las anomalías cromosómicas más pequeñas, conocidas como variantes de números de copia (VNC) también son más frecuentes en los pacientes con esquizofrenia que en los testigos. Un ejemplo relativamente frecuente es la delección 22q11 que ocurre en el síndrome velocardio-facial, el cual conlleva un riesgo muy aumentado (RR: 30x). Notablemente, esta región genómica incluye al gen de la catecol-o-metil transferasa (COMT), que interviene en el metabolismo de la dopamina, el cual también puede ser un gen de riesgo para la esquizofrenia, tal vez sobre todo en familias multiafectadas. Los primeros estudios de todo el genoma de las variantes del número de copias proporcionan asociaciones reproducidas de la esquizofrenia con las delecciones raras 1q21.1, 15q11.2 y 15q13.3. En conjunto, diversas VNC infrecuentes aumentan el riesgo de esquizofrenia, tal vez sobre todo las formas del trastorno más relacionadas con el desarrollo, pero considerables VNC no parecen estar implicadas en el trastorno bipolar. Las VNC, incluyendo las delecciones 22q11.2, al parecer constituyen hasta un 2% de los casos de esquizofrenia (61). Sin embargo, sería prematuro realizar la detección sistemática de VNC en los pacientes porque aún no se ha establecido la causalidad y también porque la información obtenida podría no influir en el tratamiento.

#### *Proteómica*

Las características cuantitativas y cualitativas de proteínas en líquido cefa-

lorraquídeo (LCR) y en suero tienen el potencial de biomarcadores diagnósticos y pronósticos en la esquizofrenia y en otros trastornos psiquiátricos (62-64). Ha habido gran interés en las concentraciones séricas del factor neurotrófico derivado del cerebro en pacientes con esquizofrenia, ya que participa en la proliferación neuronal, la diferenciación y la neurotransmisión de dopamina, pero se han comunicado resultados demasiado contradictorios en comparación con testigos. Así mismo, se han notificado resultados no definitivos para las concentraciones séricas del factor de crecimiento epidérmico. Hay resultados más congruentes derivados de varios estudios que apoyan una interrelación entre la esquizofrenia y la S100B, una proteína fijadora de calcio producida principalmente por astrocitos, en la que el incremento de las concentraciones posiblemente se deba a la destrucción del astrocito. La mayor parte de los estudios comunican incrementos de las concentraciones de S100B en el suero y en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con esquizofrenia (65-68).

La importancia potencial de la inmunidad en la patogenia de la esquizofrenia esta respaldada por los hallazgos de alteraciones de la concentración sérica de varias citocinas proinflamatorias. Potvin et al (69) evaluaron los datos de 62 estudios, en los que participó un total de 2298 pacientes esquizofrénicos y 1858 voluntarios sanos y demostraron incrementos uniformes en interleucina 6 (IL-6), receptor de IL-2 soluble y antagonista de receptor de IL-1, y una disminución de IL-2 in vitro en pacientes con esquizofrenia. Sin embargo, IL-6 también está reducida en la depresión y algunos factores de confusión posibles son el estrés y el aumento de peso (70). Esto resalta el cuidado necesario en la interpretación de estos estudios, sobre todo dada la infame «mancha rosada» en la orina de pacientes con esquizofrenia en la década de los 60 y las concentraciones constantemente reducidas de monoamina oxidasa (MAO) plaquetaria en la década de los 80, que finalmente se relacionaron con el tabaquismo (71).

### **Estudios por imágenes del cerebro**

Hay datos convincentes que indican diversas anomalías constantes de la estructura y la función del cerebro y de la electrofisiología en los pacientes con esquizofrenia en comparación con testigos sanos (72,73) (véanse ejemplos en la tabla 3). Hay inquietudes similares al igual que con los estudios cognitivos acerca de

**Tabla 3** Magnitudes de efectos importantes constantes según metanálisis de ensayos de estudios por imágenes de cerebro en pacientes frente a testigos

	Magnitud de efecto frente a testigos	Diferente de familiares	Evidente en el	Especificidad frente primer episodio	Otros aspectos a trastorno afectivo
RMe para determinar volúmenes de regiones del cerebro	Hasta 0,86, algunos con heterogeneidad (Wright et al., 76)	Sí, por lo menos hipocampo y ventrículos	Sí, por lo menos hipocampo y ventrículos	El volumen de la amígdala puede distinguir pero puede depender de edad y de tratamiento	Métodos de reconocimiento de patrones pueden ser más potentes
Hopofrontalidad	0,64 en reposo; 1,13 cuando hay actividad (Zakzanis y Heinrichs, 85)	Sí	Sí	Posiblemente actividad de la CPFDL	Es necesario tomar en cuenta el grado de desempeño
Negatividad desigual	0,99 (Umbricht y Krljes, 98)	Es posible	Posible, pero es posible algún avance	Posible	

RMe, imágenes de resonancia magnética estructural; CPFDL, corteza prefrontal dorsolateral.

cuándo surgen estas anomalías. No obstante, la bibliografía sobre los estudios por imágenes muestra menos datos de una heterogeneidad en los estudios y un poco más indicios de especificidad frente al trastorno bipolar.

#### Imágenes estructurales del cerebro

Las imágenes de resonancia magnética estructural (RMe) son relativamente sencillas, económicas y se pueden obtener en muchos centros y muestran tal vez la máxima perspectiva favorable actual como una prueba diagnóstica objetiva para la esquizofrenia. Las magnitudes de efecto son pequeñas, pero las medidas son inherentemente cuantitativas. Tal vez la máxima demostración individual de la potencia de este enfoque se deriva del hallazgo trascendental de que los gemelos monocigóticos con y sin esquizofrenia pudieran distinguirse simplemente visualizando sus estudios de RMe, y sobre todo los ventrículos y los lóbulos temporales mediales, en un 80% o más de los 15 pares (74). Desde luego, no se dispone de muchos gemelos en el ejercicio clínico. Es más realista utilizar los datos derivados de una amplia bibliografía sobre la RMe en la esquizofrenia que indican reducciones constantes aunque relativamente pequeñas en los volúmenes de todo el cerebro, en la corteza prefrontal y el lóbulo temporal ( $d = 0,2$  a  $0,4$ ), y una reducción uniforme de los volúmenes de la amígdala ( $d \sim 0,7$ ) en pacientes con esquizofrenia (75-77). Así mismo, los cambios en la RMe en la esquizofrenia son menos notables en familiares y otros con alto riesgo muestran indicios de cambios en torno al tiempo de inicio y en gran parte se manifiestan en el primer episodio (78). Las magnitudes de efecto son mayores en la esquizofrenia que en el trastorno bipolar (79, 80) y la amígdala de hecho puede tener gran tamaño o ser normal en el trastorno bipolar (79), tal vez, sobre todo en pacientes más

jóvenes. Esto merece un estudio intensivo como un posible factor para diferenciación, aunque hay dificultades técnicas para extraer de manera fiable volúmenes en una estructura tan pequeña.

Diversos análisis automatizados de máquina de vector de soporte (SVM, por sus siglas en inglés) recientemente se han aplicado a los datos de RMe en la esquizofrenia (81). Por lo general, se puede identificar a 80-90% de los pacientes por su similitud con un patrón de grupo de la esquizofrenia (82-84), aunque estos estudios tienden más bien a utilizar en forma circular las diferencias de grupo para proporcionar información con respecto a la clasificación en grupos y no coinciden de manera convincente con las características anatómicas de la diferenciación. Las dificultades de estos estudios radican en distinguir la esquizofrenia del trastorno bipolar para generar lecturas de exploración individuales, para evaluar en forma cruzada diversos modelos en varias rutinas de software y compararlas con otras técnicas diagnósticas, lo que comprende otros métodos de imágenes del cerebro.

#### Imágenes funcionales del cerebro y electrofisiología

##### Hipofrontalidad

La relativa hipoactivación de la corteza prefrontal es uno de los hallazgos más constantes en la investigación de la esquizofrenia. Zakzanis y Heinrichs (85) observaron una magnitud de efecto global en 21 estudios de tomografía por emisión de positrones (TEP) en reposo de  $-0,64$ , una imbricación de 60% en las distribuciones de los datos y un efecto todavía mayor en nueve estudios de TEP activados de  $-1,13$  de una imbricación de 40% aunque no evaluaron la heterogeneidad o el sesgo de publicación. Según se notifican en la actualidad, los estudios de resonancia magnética funcional

(RMf) no se prestan para el cálculo de las magnitudes de efectos globales, pero la hipofrontalidad es sin duda evidente en la corteza prefrontal dorsolateral en los estudios de memoria de trabajo (86) como lo es en la CPF inferior (izquierda) en las tareas de memoria verbal (87). Los estudios por imágenes funcionales y sobretodo la RMf también tienden a analizarse en términos relativos más que absolutos, de preferencia para las evaluaciones diagnósticas. No obstante, en varios estudios de clasificación se ha observado que la activación de la CPF dorsolateral en diversas tareas podría distinguir a la esquizofrenia del trastorno bipolar (88, 89), y también se ha comunicado una gran precisión diagnóstica ( $> 80\%$ ) en la actividad de red en modalidad por defecto (90) y en la RMf en reposo (91). Sin embargo, en un estudio reciente se encontró menos diferenciación, tal vez porque las diferencias en el desempeño en las tareas confundieron la imagen (92). Aún no se ha determinado si tal enfoque se ajustaría a la mayor parte de la diferenciación difícil, es decir, cuando los pacientes con trastorno bipolar en la muestra experimentan síntomas psicóticos activos.

##### Tomografía por emisión de positrones

Se ha utilizado también la tomografía por emisión de positrones (TEP) para analizar los receptores de neurotransmisores in vivo y los receptores D2 de la dopamina específicamente. Este ha sido un campo debatido, pero en general hay un incremento de los receptores D2 con una magnitud de efecto de  $1,47$  en 17 estudios postmortem y de TEP (93), incluidos algunos sujetos que nunca habían recibido medicación. Así mismo, hay una bibliografía muy congruente que demuestra un incremento de la actividad presináptica en el cuerpo estriado, según lo indica la mayor liberación de dopamina favorecida por las anfetaminas y la

mayor captación de F-DOPA en los pacientes con esquizofrenia (94). Así mismo, un estudio de clasificación preliminar es alentador (95), aunque al parecer es improbable establecer una diferenciación entre la esquizofrenia y el trastorno bipolar con síntomas psicóticos.

### *Electrofisiología*

Un pequeño número de estudios han proporcionado datos sobre la sensibilidad y la especificidad de los hallazgos electroencefalográficos en el diagnóstico diferencial de la esquizofrenia, con resultados muy desiguales (96). Varias mediciones de las respuestas neuronales a los estímulos, sobretudo la P300 y la P50, muestran magnitudes de efecto considerables en comparación con testigos, pero hay una gran cantidad de heterogeneidad inexplicable entre los estudios (97). También tienden a mostrar efectos casi tan importantes en los familiares, lo que indica una mayor influencia de rasgos más que efectos de estado y posiblemente menos utilidad para el diagnóstico. Sin embargo, la negatividad desigual ofrece perspectivas favorables en estos aspectos (Tabla 3) y tiene una posible especificidad (98). Por último, un estudio aislado pero impresionante ha considerado los movimientos oculares exploradores en 145 pacientes con esquizofrenia de siete centros colaboradores de la Organización Mundial de la Salud y determinó una sensibilidad y una especificidad de más del 85% contra la depresión y testigos sanos (99), aunque un estudio multicéntrico japonés recién realizado tuvo menos éxito (100).

### **DIAGNOSTICO EN ETAPA TEMPRANA**

Los diagnósticos tienen utilidad para la comunicación y para la formulación del pronóstico, pero sobre todo para planificar las acciones. El diagnóstico oportuno en realidad es afín a un pronóstico exacto en un determinado grupo por lo que respecta a quién presentará el trastorno de interés y quién no lo presentará. Por tanto, los estudios para un diagnóstico temprano exigen un seguimiento prolongado y cualesquiera factores pronósticos en condiciones ideales deben definirse y medirse de manera no ambigua y mejorarse lo que puede lograrse en el ejercicio clínico actual. Por tanto, de nuevo evaluamos primero la utilidad potencial de los síntomas psicóticos en el diagnóstico inicial.

### **Manifestaciones clínicas**

#### *Síntomas psicóticos como factores pronósticos*

Se ha demostrado que una gama de entidades psicopatológicas en la infancia pronostican la aparición de esquizofrenia. Se han incluido las más importantes de éstas: los síntomas psicóticos auto notificados a los 11 años de edad, lo que incrementó el riesgo 16 tantos para los trastornos esquizofreniformes a los 26 años de edad (101); el trastorno de la personalidad (TP) de la gama de la esquizofrenia en jóvenes adolescentes conscriptos del ejército israelí, incrementando el riesgo de esquizofrenia en 21,5 tantos (102); y diagnósticos de alcoholismo, cualquier TP o toxicomanía en conscriptos suecos de 18 ó 19 años de edad, lo que aumentó el riesgo de esquizofrenia subsiguiente (OR: 5,5, 8 y 14 respectivamente) (103). Sin embargo, estos efectos estadísticos no se reproducen en grado suficiente y son muy propensos a las tasas elevadas de resultados positivos falsos para uso clínico.

El diagnóstico inicial se vuelve más directo desde los puntos de vista práctico y ético cuando las personas se presentan como pacientes con síntomas prodrómicos. Klosterkotter et al., (104) realizaron un seguimiento de 160 pacientes prodrómicos durante un decenio y observaron que 10 «síntomas básicos», incluidos los trastornos sutiles mentales como la sensibilidad al estrés, tenían valores diagnósticos de un resultado positivo de más del 70%. Sin embargo, esto aún no se ha reproducido. El enfoque más frecuente ha sido el uso de los criterios de riesgo ultra alto como un medio para pronosticar la transición a la psicosis en pacientes que acuden a las clínicas en Melbourne (105). Las tasas de transición a la psicosis (no sólo esquizofrenia) fueron de hasta un 54% al cabo de 12 meses al principio, y alcanzaron más del 80% de VDRP/VDRN (106), pero estas cifras han descendido constantemente con el tiempo y la aplicación en diferentes contextos, de manera que las tasas de transición por ahora pueden ser de un mínimo del 14% después de 12 meses y del 19% luego de 18 meses (17).

En varios estudios de cohortes prospectivas se ha realizado el seguimiento de niños o adolescentes con alto riesgo genético en su carácter de descendencia o por lo demás emparentados con pacientes con esquizofrenia. El trastorno cognitivo y los síntomas negativos, la disfunción conductual o neuromotora y

las alteraciones de la alteración y la memoria son factores pronósticos bastante constantes en estos estudios (108), pero en sólo dos estudios se han comunicado datos en cuanto a la predicción clínica. En el Proyecto de Alto Riesgo de Nueva York (NYHRP), la potencia pronosticadora de síntomas para la psicosis esquizofreniforme en la edad adulta no fue tan alta (107). En el Estudio de Alto riesgo de Edimburgo (EHRS), en el cual el riesgo inicial de transición a la esquizofrenia fue 21/162 (13%), los síntomas psicóticos en la entrevista sólo tuvieron un VDRP del 25%, un TP esquizotípico en la entrevista sólo tuvo un VDRP del 29% y el factor pronóstico conductual más potente de cualquier tipo fue un cuestionario autollenado para los rasgos esquizotípicos (el Inventario Rust de las Cogniciones Esquizotípicas, RISC, VDRP del 50%). Sin embargo, todo lo anterior tuvo VDRN de más del 90% y las cifras del RISC correspondieron a un CP+ de > 5 (109).

#### *Predicción del factor de riesgo*

Estos estudios de cohortes prospectivas de personas jóvenes con alto riesgo genético también han establecido una serie de anomalías conductuales en la infancia y la adolescencia que pronostican la aparición de psicosis subsiguiente, por lo general con mayor potencia que los antecedentes familiares, la migración, los CO o el uso de cannabis con regularidad (108). En el EHRS, ninguno de estos factores de riesgo fue un factor pronóstico estadísticamente significativo de esquizofrenia, pero sí lo fueron varios aspectos de la conducta de la infancia, según se obtuvieron de las madres mediante la escala de Achenbach (109). Tarbox y Pogue-Geile (110) recientemente resumieron esta bibliografía y llegaron a la conclusión que «el funcionamiento social mal indiferenciado» es un indicador moderadamente sensible de la aparición subsiguiente de esquizofrenia en niños de siete a ocho años de edad en la población general; mientras tanto, en los niños con riesgo alto, el funcionamiento social deficiente puede ser muy sensible a la esquizofrenia a la temprana edad de 5 a 6 años. Sin embargo, dado un efecto de magnitud estimado (d) en casi 1, y OR de casi 5 a 6, sería erróneo tratar de pronosticar la aparición de la psicosis basándose en esto. Aun con el riesgo inicial elevado del 13% en el EHRS, la sensibilidad y la especificidad de tales conductas fueron demasiado bajas (109).

Predicción basada en la exploración física y en pruebas neuropsicológicas

En el NYHRP se evaluó a la descendencia con medidas neuroconductuales a los 7 a 12 años de edad y se evaluó la edad adulta mediana para tratar de establecer diagnósticos relacionados con la esquizofrenia. Las disfunciones en la infancia en los dominios de la atención, la memoria verbal y las habilidades motoras burdas permitieron identificar a 83%, 75% y 58%, respectivamente de las personas con psicosis; 50% fueron identificadas con las tres variables combinadas. Es alentador que las tres variables tuviesen tasas de disfunciones bajas en la descendencia de otros dos grupos de progenitores y que no se relacionaran con otros trastornos psiquiátricos de cualquier grupo, pero las tasas de resultados positivos falsos fueron 18 a 28%, lo cual los autores correctamente consideraron como evidencia insuficiente para la prescripción de fármacos antipsicóticos (111). Michie et al., (112), así mismo, comunicaron una tasa de resultados positivos falsos del 21% como inaceptablemente elevada en niños en quienes se evaluaron disfunciones de atención sostenidas. Lo que es peor, los NNS no fueron pronosticadores de síntomas de esquizofrenia en el EHRS (113) y las pruebas cognitivas fueron las que tuvieron un valor diagnóstico más débil (114).

De hecho, Pukrop et al., (115) en tiempos recientes analizaron 32 estudios cognitivos relevantes y encontraron que las investigaciones de las evaluaciones neurocognitivas iniciales en muestras con alto riesgo no son congruentes por lo que respecta a las disfunciones observadas. Los estudios longitudinales tienden a favorecer las medidas de velocidad de procesamiento y de memoria verbal y aprendizaje como pronosticadores de la aparición de psicosis, pero los efectos predictivos débiles, los estudios negativos y el desempeño inestable se contraponen a la utilidad de las pruebas cognitivas en el diagnóstico temprano, por lo menos en forma aislada.

#### *Predicción multifactorial*

Diversos estudios en todo el mundo han evaluado ahora el desempeño de combinaciones de síntomas y otras variables como valor diagnóstico y los resultados han sido desiguales. Aun cuando manifestaciones como el pensamiento atípico y la esquizotipia suelen reproducirse, tienden a hacerlo como

parte de modelos multifactoriales que son disímbolos (104, 105, 107). En el estudio longitudinal norteamericano sobre el pródromo (NAPLS, por sus siglas en inglés) se realizó el seguimiento de 291 pacientes que buscaron tratamiento e identificados de forma prospectiva con criterios de síndromes prodrómicos, de los cuales 35% llegaron a presentar esquizofrenia. De las 77 variables, cinco manifestaciones iniciales contribuyeron de manera singular a la predicción de la psicosis: un riesgo genético para la esquizofrenia con deterioro reciente en la función (uno de los criterios de UHR), mayores grados de contenido de pensamiento inusual y suspicacia/paranoia, más alteraciones sociales y un antecedente de toxicomanía (116). Los algoritmos de predicción que combinaban dos o tres de estas variables dieron por resultado incrementos considerables en la potencia del valor diagnóstico de un resultado positivo (hasta 80%) en comparación con solo los criterios prodrómicos de UHR. El estudio igualmente impresionante Predicción Europea de la Psicosis (EPOS), estableció una gran fiabilidad entre los evaluadores para los > 60 apartados que evaluaron y predicción óptima con seis variables (síntomas positivos, pensamientos atípicos, alteraciones del sueño, TP esquizotípico, máximo funcionamiento en el año previo y año de formación educativa). Esta combinación proporciona un cociente de probabilidad positivo superior a 10 (107). Sin embargo, hay que esperar su reproducción y no reprodujo la potencia predictiva de los criterios de Bonn (104) o de los criterios de NAPLS (116).

#### **Análisis sanguíneos**

En teoría, los biomarcadores genómicos antes descritos podrían pronosticar la esquizofrenia en una etapa temprana de su desarrollo, muchos años antes de su inicio. Sin embargo, solo hay dos estudios en los que se ha obtenido sangre antes del diagnóstico y estos dos en adultos más que en niños, tal vez por motivos prácticos y éticos. En el EHRS, la categoría NRG1 se relacionó con el inicio de síntomas psicóticos (117), en tanto que el polimorfismo de alelo COMT Val/Met fue la única prueba sanguínea predictiva de esquizofrenia (el alelo Val presentó un VDRP del 39% y un VDRN del 93%; 118). Este resultado obtiene el apoyo parcial de investigaciones reproducidas que muestran una interacción de COMT-cannabis (119), aunque no hubo tal in-

teracción en el EHRS. Sin duda, estos resultados deben aclararse antes que se pueda utilizar la genotipificación como un indicador diagnóstico en grupos con alto riesgo.

#### **Neuroimágenes**

Existe en la actualidad una serie de ensayos de personas con alto riesgo genético o con síntomas prodrómicos en quienes se han obtenido estudios por imágenes al inicio y después fueron evaluados para determinar el estado de transición, algunos con imágenes de seguimiento. Las reducciones de la densidad de la sustancia gris (SG) en la corteza orbitofrontal (120-122) y el lóbulo temporal medial (120,122) en la actualidad se han reproducido claramente en el pródromo de la esquizofrenia, aunque las cifras son pequeñas. En tres estudios se han avanzado estos análisis hacia el dominio clínico. Schobel et al., (124) observaron que los incrementos de los volúmenes sanguíneos cerebrales en CA1 del hipocampo tras la intensificación con medio de contraste pronosticaban la aparición de psicosis subsiguiente con un VDRP del 71% y un VDRN de un 82%. Koutsouleris et al., (125) observaron exactitudes globales de la clasificación de SVM de cerca de un 90% para distinguir entre los grupos con riesgo y los testigos sanos. Un análisis de la curva de eficacia diagnóstica del cambio en la SG en los lóbulos temporales inferiores en el EHRS demostró que éstas tenían un valor pronóstico para la esquizofrenia más importante que cualquier otra variable en ese estudio, con un cociente de probabilidad de más de 10 (126; VDRP 60%, VDRN 92%).

Desde luego, sería mucho más fácil y más económico poder utilizar una gammagrafía inicial para pronosticar la aparición de la esquizofrenia y varios grupos han proporcionado estudios preliminares de eficacia, aunque los resultados son confusos. Como Smieskova et al., (127) demostraron en un análisis sistemático reciente de la bibliografía, los estudios de morfometría de corte transversal basados en voxels ha reproducido una disminución de la sustancia gris en la corteza frontal y cingulada en la etapa prepresicótica, pero los volúmenes cerebrales completos y los volúmenes globales de la sustancia gris estuvieron aumentados de manera constante. De hecho, en el EHRS el incremento de los pliegues de la corteza prefrontal en el primer estudio tuvo un VDRP del 67%,

nuestro indicador inicial más sólido (128). Esto señala una reducción considerable de los volúmenes alrededor del inicio, lo cual podía ser centro de la atención de investigaciones futuras e indica que las técnicas de análisis que tengan en cuenta los incrementos y los decrementos iniciales así como el cambio pueden tener el mejor desempeño diagnóstico.

### **PREDICCIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ANTIPSICÓTICO**

La respuesta al tratamiento es pertinente a la fisiopatología clínicamente relevante en la medida en que los tratamientos disponibles se dirijan al proceso o a los procesos patológicos fundamentales más que simplemente ser calmantes de alguna manera. Podemos tener la confianza en que los fármacos antipsicóticos tratan la hiperdopaminergia relacionada con los síntomas psicóticos positivos y aun cuando no está claro que este sea el proceso patológico primario en la esquizofrenia, hay pruebas sustanciales de que esto representa una vía común para los delirios agudos y las alucinaciones.

#### **Indicadores clínicos**

Algunas variables históricas se han relacionado una y otra vez con una respuesta satisfactoria a los fármacos antipsicóticos (entre ellos, la gravedad de los síntomas, la respuesta inicial evaluada en forma subjetiva y objetiva al fármaco y la duración de la psicosis no tratada), pero muy pocos investigadores han evaluado sus propiedades diagnósticas para la predicción (129,130). Los ejemplos recientes comprenden el tratar de utilizar puntajes iniciales de la Escala de Síndromes Positivos y Negativos (PANSS) para pronosticar la respuesta en la semana 2, pero los valores diagnósticos de un resultado positivo fueron bajos (131). Leucht et al., (132) han demostrado que la predicción de la falta de respuesta en la Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica (BPRS) a las cuatro semanas con un VDRP de > 80% solo era posible si no había ocurrido absolutamente ninguna mejoría siquiera en las primeras dos semanas. La predicción de la remisión podría mejorarse si se incluyeran las evaluaciones a las cuatro y a las seis semanas, pero el incremento de la precisión de la predicción en el mejor de los casos es moderado y es improbable que tenga utilidad clínica (133).

El Inventario de Actitud hacia los Fármacos es un inventario de autoinforme de 30 apartados que tiene propiedades psicométricas y desempeño diagnóstico satisfactorios, tal vez porque capta elementos de una respuesta subjetiva temprana y de las actitudes positivas hacia la medicación (134), las cuales se relacionan con el cumplimiento. Este instrumento y las evaluaciones normalizadas de la gravedad de los síntomas y los desenlaces podrían incorporarse con utilidad en el ejercicio clínico sistemático, por lo menos para ayudar a determinar de manera fiable las actitudes de las personas hacia el tratamiento y si se han beneficiado lo suficiente para mantenerse con un tratamiento.

#### **Indicadores biológicos**

Los biomarcadores de la respuesta al tratamiento no tienen una competencia rígida, sino que todavía tienen un largo trecho por delante. Las concentraciones plasmáticas de fármacos antipsicóticos más altas y el incremento del ácido homovainílico (HVA) y otros indicadores periféricos en plasma (y en el LCR) se han relacionado una y otra vez con la respuesta, pero no está clara la reproducibilidad, el desempeño diagnóstico y lo práctico de esto (135). Así mismo, las determinaciones plasmáticas por sí solas a menudo son en el mejor de los casos una medida indirecta de la actividad cortical. La mayor parte de los indicadores farmacogenéticos potenciales de la respuesta al fármaco antipsicótico también ha caído en la etapa de la reproducibilidad. Datos interesantes indicativos de que el alelo COMT Val podrían pronosticar la respuesta a la olanzapina (136), que el gen del receptor 102-T/C 5-HT<sub>2A</sub> está relacionado con la respuesta a la clozapina (137) y que el alelo DRD3 Ser se relaciona con una respuesta deficiente a la clozapina (138) aún no han tenido una reproducción externa. Solo el alelo Del en el polimorfismo -141C Ins/Del DRD2 se relaciona de manera constante con una respuesta (más deficiente) a los fármacos antipsicóticos en relación con el genotipo Ins/Ins, pero aun este efecto es demasiado pequeño para uso clínico (139). Por tanto, la genética de la respuesta al fármaco antipsicótico puede ser tan complicada como la genética de la esquizofrenia y la farmacogenética de la psicosis también podría necesitar múltiples pruebas de genes.

#### **Indicadores de respuesta en las imágenes**

En marcado contraste con la bibliografía sobre el diagnóstico y el diagnóstico temprano antes comentada, las medidas en las imágenes estructurales no están relacionadas claramente con la respuesta o la resistencia al tratamiento (140,141). Sin embargo, hay un gran número de estudios que muestran que los aspectos anormales en la tomografía computarizada y en la RMe conllevan un pronóstico por lo general desfavorable y un desenlace insatisfactorio. Las medidas de los estudios por imágenes funcionales muestran perspectivas mucho más favorables, de tal modo que tanto la reducción del metabolismo de los ganglios basales como el incremento de la ocupación del receptor D<sub>2</sub> estriatal una y otra vez se han vinculado a la respuesta al tratamiento farmacológico antipsicótico (135,142).

Así mismo, hay una bibliografía notablemente constante sobre la electroencefalografía y la respuesta al tratamiento en la esquizofrenia, en la cual el incremento de la actividad electroencefalográfica de onda alfa antes y después del tratamiento pronostica la respuesta a los antipsicóticos en cinco de seis estudios que identificamos (143-148). Aquí hay suficiente reproducción para justificar más estudios de TEP y EEG en torno a la respuesta a fármacos antipsicóticos y comenzar a evaluar esto en lo que respecta a su potencial importancia clínica. En los casos en los que la predicción de la respuesta mediante la tomografía por emisión de positrones podía ser realmente útil es para pronosticar la resistencia al tratamiento con los antipsicóticos de primera o segunda generación y, aun mejor, la respuesta a la clozapina, y tal vez también para medir la respuesta a una sola dosis de prueba como un medio para establecer la elección del fármaco y de la dosis en un determinado paciente. Sin embargo, estas preguntas deben evaluarse con detalle mediante estudios adicionales. La mayor disponibilidad y el menor coste del electroencefalograma hacen que este sea el biomarcador potencial más promisorio de la respuesta a los fármacos antipsicóticos en la psicosis para uso clínico sistemático.

#### **CONCLUSIONES Y DIRECCIONES DE LA INVESTIGACIÓN**

Hemos considerado la posibilidad de que los síntomas y signos y una gama

**Tabla 4** Resumen de hallazgos de la investigación

- Lo síntomas psicóticos específicos por sí solos no son factores asociados o indicadores potentes de esquizofrenia debido a su infrecuencia relativa, las dificultades para dilucidarlos de manera fiable y su falta de especificidad.
- Las anomalías del desarrollo (social, sensoriomotor, intelectual), sean descubiertas en los antecedentes o en la exploración, justifican una evaluación formal como posibles auxiliares diagnósticos, pero pueden ser simplemente indicadores de rasgo.
- Se han identificado diversos biomarcadores genéticos de esquizofrenia, pero es necesario establecer la repercusión de estas pruebas en el ejercicio clínico.
- De los métodos tecnológicos actualmente disponibles, las imágenes estructurales del cerebro son las que parecen más promisorias como ayuda diagnóstica y para la detección temprana de la psicosis (por lo menos en poblaciones con alto riesgo).
- Las imágenes funcionales debieran ser más sensibles, pero son más costosas y técnicamente difíciles y pueden tener una utilidad específica en el diagnóstico diferencial y para pronosticar la respuesta al tratamiento.
- Los estudios por imágenes y otros métodos deben mejorarse mediante la genotipificación u otros biomarcadores conforme se vayan descubriendo —aunque con cada prueba adicional los resultados negativos falsos tienden a convertirse más en un problema.
- En condiciones ideales, se deben evaluar los resultados de pruebas clínicamente importantes en los estudios clínicos para establecer si el tiempo y los costos implícitos tienen una repercusión favorable en el pronóstico para el paciente.

de biomarcadores potenciales se utilicen como métodos objetivos para el diagnóstico de la esquizofrenia en casos establecidos, para pronosticar la transición a la psicosis en personas con alto riesgo por motivos clínicos o genéticos y para pronosticar la respuesta al tratamiento con antipsicóticos. Hemos identificado lo que consideramos son las mejores opciones para la evaluación de la investigación futura y proporcionado algunas recomendaciones con respecto a como se debieran llevar a cabo y comunicar estos estudios (Tabla 4). Algunos dirán que todo esto es prematuro. Ciertamente sería absurdo pensar que estamos listos para utilizar estas medidas en el ejercicio clínico, pero pensamos que hacia falta desde hace mucho tiempo comenzar a evaluar las variables y los métodos que nos pueden llevar hacia pruebas diagnósticas objetivas en psiquiatría y comunicar datos relacionados con los valores pronósticos e índices de posibilidades, o por lo menos de tal manera que se puedan calcular estos.

La «norma de referencia» actual para el diagnóstico de la esquizofrenia permite establecer y comunicar diagnósticos fiables y tiene cierta validez predictiva por lo que respecta a establecer un pronóstico desfavorable en la mayoría de los pacientes. A menudo se afirma que estos criterios carecen de validez biológica y sin embargo no hay duda de que han permitido dilucidar aspectos de la fisiopatología de la esquizofrenia y otras psicosis. Es posible que no estén bien delimitados los límites sintomáticos y biológicos entre la esquizofrenia y el trastorno bipolar (149, 150), pero donde se han realizado comparaciones directas hemos podido resaltar algunas directrices

promisorias. Reconocemos plenamente y de hecho es uno de los motivos clave para escribir este artículo, que nuestra norma de referencia diagnóstica está deslustrada y se puede aplicar de manera variable. El remplazar esto con otra serie de criterios subjetivos, no obstante, equivale a reacomodar las sillas del Titanic. Nuestro objetivo como profesión debiera ser más elevado: hacia medidas objetivas, etiológicas o fisiopatológicas. Hemos sido demasiado precavidos en seguir este programa en psiquiatría, como disciplina médica, tal vez en parte por el furor y luego fracaso de la prueba de supresión con dexametasona en la depresión (151).

Consideramos la sección de diagnóstico de este documento como la parte más importante, pues todos los médicos disponen de una población de pacientes adecuada, por lo general ya se estableció un diagnóstico y por tanto es aquí donde un enfoque objetivo tendría más repercusión. Es necesario evaluar de manera formal los factores de riesgo epidemiológico por lo que respecta a cuán legítimamente aumentan la sospecha diagnóstica (o la posibilidad), sobre todo cuando se toman en cuenta otros factores, y como posibles indicadores específicos de las causas potenciales de la psicosis. Así mismo, necesitamos determinar si hay «signos blandos» fiables y objetivos y cuán bien éstas y otras pruebas cognitivas breves de la disfunción intelectual por la función premórbida pueden desempeñarse en el ejercicio clínico en lo referente a su posibilidad de aplicación y utilidad en los pacientes con psicosis agudas. Mientras tanto, los genetistas deben establecer cómo identificaremos un gen causal cuando lo veamos y cómo

trataremos a los pacientes que son portadores del mismo. Los «biomarcadores» de los estudios por imágenes tal vez ofrezcan las mejores perspectivas para el diagnóstico, pero los radiólogos deben descubrir técnicas cuantitativas que se puedan aplicar a pacientes individuales y aplicar éstas a la distinción decisiva entre la esquizofrenia y el trastorno bipolar con síntomas psicóticos. Es posible que los volúmenes de la amígdala necesiten normalización según edad y respuesta al tratamiento si es que van a ser una característica distintiva, en tanto que lo patrones de activación de la CPF dorsolateral necesitarán normalización según desempeño y tal vez IQ, aunque los estudios por imágenes funcionales en estado de reposo pueden superar esto. El establecer diagnósticos en etapas más tempranas de la enfermedad y pronosticar la respuesta terapéutica no son prioridades menores pero al parecer son propuestas menos prácticas. Los factores de riesgo son demasiado infrecuentes y como factores pronósticos de la psicosis no tienen la suficiente potencia para ser de gran utilidad diagnóstica en personas básicamente sanas, muy aparte de las cuestiones éticas inherentes a las pruebas genéticas predictivas y la posible prescripción de tratamientos no demostrados en gran número de personas años antes que se enfermen. El diagnóstico temprano se vuelve más práctico y éticamente directo cuanto más se acerca al tiempo de inicio, cuando la gravedad de los síntomas, a través de la alteración, la esquizotipia y el consumo de cannabis y las imágenes del cerebro de nuevo parecen tener perspectivas favorables. Sin embargo, es por lo menos debatible en que grado se utilizaría una prueba para pronosticar la aparición de esquizofrenia, o de hecho la respuesta a fármacos antipsicóticos, aun cuando los factores pronósticos fueran sólidos, dados los recursos limitados para los servicios de intervención temprana, las opciones restringidas de tratamientos actualmente disponibles y la falta de disponibilidad de técnicas de imágenes y genéticas en la mayor parte de los contextos clínicos incluso en los países desarrollados.

Aún más importante que la información específica en esta etapa es el enfoque general. El aspecto decisivo de los estudios diagnósticos que a menudo se olvida es la necesidad de una prueba fiable de la ayuda diagnóstica propuesta en una segunda cohorte independiente y de preferencia de igual tamaño, también realizada con enmascaramiento en rela-

ción con el diagnóstico. Puesto que los modelos ajustados de múltiples variables siempre tienen un desempeño de manera «optimista» o están «demasiado ajustados» en los datos de creación del modelo, es necesaria la validación cruzada en una muestra independiente para hacer el ajuste con respecto a la modelación adaptada. Desconocemos si hay algún ejemplo de esto en una cohorte verdaderamente independiente para cualquiera de los hallazgos que hemos descrito. Esto exige estudios de investigación clínica a gran escala, los cuales pueden necesitar apoyo de diversos enfoques informáticos, entre ellos, modelos informáticos de bases de datos de cerebro/mente, bases de datos normativas y de enfermedad para comparaciones, algoritmos de predicción multifactorial, etcétera (152,153). Los modelos multinivel que comprenden variables neurobiológicas, sociobiográficas y ambientales pueden incrementar la precisión predictiva, pero cada dominio adicional también trae consigo posibles variaciones según las circunstancias del estudio, los grados de exposición y la fiabilidad entre evaluadores, y también aumentan el riesgo de resultados negativos.

El principal obstáculo clínico que los investigadores afrontan al tratar de conseguir tales estudios y modificar el ejercicio diagnóstico en psiquiatría es la preocupación con respecto a cuánta certeza se debe tener de un factor de riesgo etiológico o un mecanismo fisiopatológico y su especificidad antes que se pueda utilizar como un auxiliar o prueba para diagnóstico. Desde luego, esta es una pregunta legítima, pero pasa por alto el punto clave —por lo menos desde una perspectiva clínica— de si la presentación o no presentación de un biomarcador en un individuo lo lleva más allá de un umbral donde el diagnóstico o alguna estrategia de tratamiento que se derive del mismo posiblemente resulten útiles. Para establecer las medidas y umbrales necesarios se requerirán estudios formales por derecho propio. Los médicos deben participar en estudios simples a gran escala para identificar los síntomas y signos y pruebas que tengan más utilidad clínica. Esta es la manera en que funciona la medicina y, con el estudio adicional, avanza. Es la forma en que la psiquiatría debe evolucionar para que podamos utilizar índices objetivos que nos brinden información sobre la clasificación y el ejercicio psiquiátricos. El futuro de la psiquiatría como disciplina médica depende de ello.

## Bibliografía

1. Kendell RE. The role of diagnosis in psychiatry. Oxford: Blackwell, 1975.
2. Kendell RE, Jablensky A. Distinguishing between the validity and utility of psychiatric diagnoses. *Am J Psychiatry* 2003;160:4-12.
3. Alarcón RD. Culture, cultural factors and psychiatric diagnosis: review and projections. *World Psychiatry* 2009; 8:131-9.
4. Fulford KW, Broome M, Stanghellini G et al. Looking with both eyes open: fact and value in psychiatric diagnosis? *World Psychiatry* 2005;4:78-86.
5. Kraepelin E. *Lehrbuch der Psychiatrie*. Leipzig: Barth, 1896.
6. Bleuler E. *Dementia praecox, or the group of schizophrenias*. New York: International University Press, 1911.
7. Cannon M, Jones P. Schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:604-13.
8. Murray RM, Jones PB, Susser E et al (eds). *The epidemiology of schizophrenia*. Cambridge: Cambridge University Press, 2002.
9. Lawrie SM, Johnstone EC, Weinberger DR. *Schizophrenia: from neuroimaging to neuroscience*. Oxford: Oxford University Press, 2004.
10. Gottesman II. *Schizophrenia genesis: the origins of madness*. New York: Freeman Press, 1991.
11. Hennekens CH, Buring JE. *Epidemiology in medicine*. New York: Little Brown, 1987.
12. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH et al. *Clinical epidemiology: a basic science for clinical medicine*, 2nd ed. Boston: Little Brown, 1991.
13. Sackett DL, Strauss SE, Richardson WS et al. *Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2000.
14. Lawrie SM, McIntosh AM, Rao S. *Critical appraisal for psychiatry*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2000.
15. Kitchens JM. Does this patient have an alcohol problem? *JAMA* 1994;272: 1782-7.
16. Holsinger T, Deveau J, Boustani M et al. Does this patient have dementia? *JAMA* 2007;297:2391-404.
17. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*, 2nd ed. New York: Academic Press, 1988.
18. Bell V, Halligan PW, Ellis HD. Diagnosing delusions: a review of inter-rater reliability. *Schizophr Res* 2006;86: 76-9.
19. Goldman D, Hien DA, Haas GL et al. Bizarre delusions and DSM-III-R schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1992;149:494-9.
20. Crichton P. First-rank symptoms or rank-and-file symptoms? *Br J Psychiatry* 1996;169:537-40.
21. Peralta V, Cuesta MJ. Diagnostic significance of Schneider's first-rank symptoms in schizophrenia. Comparative study between schizophrenic and non-schizophrenic psychotic disorders. *Br J Psychiatry* 1999;174:243-8.
22. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia: "just the facts". What we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res* 2008;102:1-18.
23. Fogelson DL, Nuechterlein KH, Asarnow RF et al. Validity of the family history method for diagnosing schizophrenia, schizophrenia-related psychoses, and schizophrenia-spectrum personality disorders in first-degree relatives of schizophrenia probands. *Schizophr Res* 2004;68:309-17.
24. Goldstein JM, Buka SL, Seidman LJ et al. Specificity of familial transmission of schizophrenia psychosis spectrum and affective psychoses in the New England family study's high-risk design. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:458-67.
25. Geddes JR, Lawrie SM. Obstetric complications and schizophrenia: a metaanalysis. *Br J Psychiatry* 1995;167:786-93.
26. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetrical complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry* 2002;159:1080-92.
27. Cantor-Graae E, Selten JP. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry* 2005;162:12-24.
28. Semple DM, McIntosh AM, Lawrie SM. Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *J Psychopharmacol* 2005;19:187-94.
29. Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007;370:319-28.
30. Hall W, Degenhardt L. Cannabis use and the risk of developing a psychotic disorder. *World Psychiatry* 2008;7:68-71.
31. Tramèr MR, Carroll D, Campbell FA et al. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ* 2001;323:16-21.
32. Weinberg SM, Jenkins EA, Marazita ML et al. Minor physical anomalies in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2007;89:72-85.
33. Sommer I, Ramsey N, Kahn R et al. Handedness, language lateralisation and anatomical asymmetry in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2001;178:344-51.
34. Bramon E, Walshe M, McDonald C et al. Dermatoglyphics and schizophrenia: a meta-analysis and investigation

- of the impact of obstetric complications upon a-b ridge count. *Schizophr Res* 2005;75:399-404.
35. Bombin I, Arango C, Buchanan RW. Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia: two decades later. *Schizophr Bull* 2005;31:962-77.
  36. Chan RC, Xu T, Heinrichs RW et al. Neurological soft signs in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull* (in press).
  37. Chan RC, Xu T, Heinrichs RW et al. Neurological soft signs in non-psychotic first-degree relatives of patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2010;34:889-96.
  38. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 1998;12:426-45.
  39. Mesholam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP et al. Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology* 2009;23:315-36.
  40. Woodberry KA, Giuliano AJ, Seidman LJ. Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review. *Am J Psychiatry* 2008;165:579-87.
  41. Dickinson D, Ramsey ME, Gold JM. Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:532-42.
  42. Aleman A, Hijman R, de Haan EH et al. Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1999;156:1358-66.
  43. Forbes NF, Carrick LA, McIntosh AM et al. Working memory in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med* 2009;39:889-905.
  44. Henry JD, Crawford JR. A meta-analytic review of verbal fluency deficits in schizophrenia relative to other neurocognitive deficits. *Cogn Neuropsychiatry* 2005;10:1-33.
  45. Hoekert M, Kahn RS, Pijnenborg M et al. Impaired recognition and expression of emotional prosody in schizophrenia: review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2007;96:135-45.
  46. Bora E, Yücel M, Pantelis C. Theory of mind impairment in schizophrenia: meta-analysis. *Schizophr Res* 2009;109:1-9.
  47. Reichenberg A, Weiser M, Rapp MA et al. Elaboration on premorbid intellectual performance in schizophrenia: intellectual decline and risk for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:1297-304.
  48. Kelly C, Sharkey V, Morrison G et al. Nithsdale Schizophrenia Surveys. 20. Cognitive function in a catchment-area-based population of patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2000;177:348-53.
  49. Al-Uzri MM, Reveley MA, Owen L et al. Measuring memory impairment in community-based patients with schizophrenia. Case-control study. *Br J Psychiatry* 2006;189:132-6.
  50. Bora E, Yücel M, Pantelis C. Cognitive impairment in schizophrenia and affective psychoses: implications for DSM-V criteria and beyond. *Schizophr Bull* 2010;36:36-42.
  51. Stefanopoulou E, Manoharan A, Landau S et al. Cognitive functioning in patients with affective disorders and schizophrenia: a meta-analysis. *Int Rev Psychiatry* 2009;21:336-56.
  52. Bora E, Yücel M, Pantelis C. Cognitive functioning in schizophrenia, schizoaffective disorder and affective psychoses: meta-analytic study. *Br J Psychiatry* 2009;195:475-82.
  53. Keefe RSE, Eesley CE, Poe MP. Defining a cognitive function decrement in schizophrenia? *Biol Psychiatry* 2005;57:688-91.
  54. Keefe RS. Should cognitive impairment be included in the diagnostic criteria for schizophrenia? *World Psychiatry* 2008;7:22-8.
  55. Keefe RS, Goldberg TE, Harvey PD et al. The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophr Res* 2004;68:283-97.
  56. Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1187-92.
  57. Ng MY, Levinson DF, Faraone SV et al. Meta-analysis of 32 genome-wide linkage studies of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2009;14:774-85.
  58. Munafò MR, Atwood AS, Flint J. Neuregulin 1 genotype and schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008;34:9-12.
  59. 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.
  60. St. Clair D, Blackwood D, Muir W et al. Association within a family of a balanced autosomal translocation with major mental illness. *Lancet* 1990;336:13-9.
  61. Bassett AS, Scherer SW, Brzustowicz LM. Copy number variations in schizophrenia: critical review and new perspectives on concepts of genetics and disease. *Am J Psychiatry* (in press).
  62. Lakhan SE, Kramer A. Schizophrenia genomics and proteomics: are we any closer to biomarker discovery? *Behav Brain Funct* 2009;5:2.
  63. Stober G, Ben-Shachar D, Cardon M et al. Schizophrenia: from the brain to peripheral markers. A consensus paper of the WFSBP task force on biological markers. *World J Biol Psychiatry* 2009;10:127-55.
  64. Taurines R, Dudley E, Grassl J et al. Proteomic research in psychiatry. *J Psychopharmacol* (in press).
  65. Wiesmann M, Wandinger KP, Missler U et al. Elevated plasma levels of S-100b protein in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1999;45:1508-11.
  66. Rothermundt M, Missler U, Arolt V et al. Increased S100B blood levels in unmedicated and treated schizophrenic patients are correlated with negative symptomatology. *Mol Psychiatry* 2001;6:445-9.
  67. Rothermundt M, Falkai P, Ponath G et al. Glial cell dysfunction in schizophrenia indicated by increased S100B in the CSF. *Mol Psychiatry* 2004;9:897-9.
  68. Tan Y, Luo X, Yang F et al. Elevated serum S100B protein in first-episode drug-naïve Chinese patients with schizophrenia. *Schizophr Res* (in press).
  69. Potvin S, Stip E, Sepehry AA et al. Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review. *Biol Psychiatry* 2008;63:801-8.
  70. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 2010;67:446-57.
  71. Zureick JL, Meltzer HY. Platelet MAO activity in hallucinating and paranoid schizophrenics: a review and meta-analysis. *Biol Psychiatry* 1988;24: 63-78.
  72. Heinrichs RW. Meta-analysis and the science of schizophrenia: variant evidence or evidence of variants? *Neurosci Biobehav Rev* 2004;28:379-94.
  73. Keshavan MS, Tandon R, Boutros NN et al. Schizophrenia, "just the facts": what we know in 2008. Part 3: neurobiology. *Schizophr Res* 2008;106:89-107.
  74. Suddath RL, Christison GW, Torrey EF et al. Anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *N Engl J Med* 1990;322:789-94.
  75. Lawrie SM, Abukmeil SS. Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry* 1998;172:110-20.
  76. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW et al. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157:16-25.
  77. Davidson L, Heinrichs RW. Quantification of brain imaging findings on the frontal and temporal lobes in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res* 2003;122:69-87.
  78. Lawrie SM, McIntosh AM, Hall J et al. Brain structure and function changes during the development of schizophrenia: the evidence from studies of subjects at

- increased genetic risk. *Schizophr Bull* 2008;34:330-40.
79. Arnone D, Cavanagh J, Gerber D et al. Magnetic resonance imaging studies in bipolar disorder and schizophrenia: metaanalysis. *Br J Psychiatry* 2009;195:194-201.
  80. Ellison-Wright I, Bullmore E. Anatomy of bipolar disorder and schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2010;117:1-12.
  81. Davatzikos C, Shen D, Gur RC et al. Whole-brain morphometric study of schizophrenia revealing a spatially complex set of focal abnormalities. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:1218-27.
  82. Kawasaki Y, Suzuki M, Kherif F et al. Multivariate voxel-based morphometry successfully differentiates schizophrenia patients from healthy controls. *Neuroimage* 2007;34:235-42.
  83. Takayanagi Y, Kawasaki Y, Nakamura K et al. Differentiation of first-episode schizophrenia patients from healthy controls using ROI-based multiple structural brain variables. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34:10-7.
  84. Pohl KM, Sabuncu MR. A unified framework for MR based disease classification. *Inf Process Med Imaging* 2009;21:300-13.
  85. Zakzanis KK, Heinrichs RW. Schizophrenia and the frontal brain: a quantitative review. *J Int Neuropsychol Soc* 1999;5:556-66.
  86. Glahn DC, Ragland JD, Abramoff A et al. Beyond hypofrontality: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Hum Brain Mapp* 2005;25:60-9.
  87. Achim AM, Lepage M. Episodic memory-related activation in schizophrenia: metaanalysis. *Br J Psychiatry* 2005;187:500-9.
  88. McIntosh AM, Whalley HC, McKirdy J et al. Prefrontal function and activation in bipolar disorder and schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008;165:378-84.
  89. Hall J, Whalley HC, Marwick K et al. Hippocampal function in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychol Med* 2010;40:761-70.
  90. Calhoun V, Maciejewski P, Pearlson G et al. Temporal lobe and "default" hemodynamic brain modes discriminate between schizophrenia and bipolar disorder. *Human Brain Mapp* 2008;29:1265-75.
  91. Shen H, Wang L, Liu Y et al. Discriminative analysis of resting-state functional connectivity patterns of schizophrenia using low dimensional embedding of fMRI. *Neuroimage* 2010;49:3110-21.
  92. Yoon JH, Tamir D, Minzenberg MJ et al. Multivariate pattern analysis of functional magnetic resonance imaging data reveals deficits in distributed representations in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2008;64:1035-41.
  93. Zakzanis KK, Hansen KT. Dopamine D2 densities and the schizophrenic brain. *Schizophr Res* 1998;32:201-6.
  94. Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: Version III – the final common pathway. *Schizophr Bull* 2009;35:549-62.
  95. Bose SK, Turkheimer FE, Howes OD et al. Classification of schizophrenic patients and healthy controls using [18F] fluorodopa PET imaging. *Schizophr Res* 2008;106:148-55.
  96. Boutros NN, Arfken C, Galderisi S et al. The status of spectral EEG abnormality as a diagnostic test for schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;99:225-37.
  97. Bramon E, Rabe-Hesketh S, Sham P et al. Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004;70:315-29.
  98. Umbricht D, Krljes S. Mismatch negativity in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2005;76:1-23.
  99. Kojima T, Matsushima E, Ohta K et al. Stability of exploratory eye movements as a marker of schizophrenia: a WHO multicenter study. *Schizophr Res* 2001;52:203-13.
  100. Suzuki M, Takahashi S, Matsushima E et al. Exploratory eye movement dysfunction as a discriminator for schizophrenia: a large sample study using a newly developed digital computerized system. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009;259:186-94.
  101. Poulton R, Caspi A, Moffitt TE et al. Children's self-reported psychotic symptoms and adult schizophreniform disorder: a 15-year longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:1053-8.
  102. Weiser M, Reichenberg A, Rabinowitz J et al. Association between nonpsychotic psychiatric diagnoses in adolescent males and subsequent onset of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:959-64.
  103. Lewis G, David AS, Malmberg A et al. Non-psychotic psychiatric disorder and subsequent risk of schizophrenia. Cohort study. *Br J Psychiatry* 2000;177:416-20.
  104. Klosterkötter J, Hellmich M, Steinmeyer EM et al. Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:158-64.
  105. Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP et al. Risk factors for psychosis in an ultra high-risk group: psychopathology and clinical features. *Schizophr Res* 2004;67:131-42.
  106. Ott SL, Allen J, Erlenmeyer-Kimling L. The New York High-Risk Project: observations on the rating of early manifestations of schizophrenia. *Am J Med Genet* 2001;105:25-7.
  107. 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.
  108. Niemi LT, Suvisaari JM, Tuulio-Henriksson A et al. Childhood developmental abnormalities in schizophrenia: evidence from high-risk studies. *Schizophr Res* 2003;60:239-58.
  109. Johnstone EC, Ebmeier KP, Miller P et al. Predicting schizophrenia: findings from the Edinburgh high-risk study. *Br J Psychiatry* 2005;186:18-25.
  110. Tarbox SI, Pogue-Geile MF. Development of social functioning in preschizophrenia children and adolescents: a systematic review. *Psychol Bull* 2008;134:561-83.
  111. Erlenmeyer-Kimling L, Rock D, Roberts SA et al. Attention, memory, and motor skills as childhood predictors of schizophrenia-related psychoses: the New York High-Risk Project. *Am J Psychiatry* 2000;157:1416-22.
  112. Michie PT, Kent A, Stienstra R et al. Phenotypic markers as risk factors in schizophrenia: neurocognitive functions. *Aust N Z J Psychiatry* 2000;34(Suppl.):S74-85.
  113. Lawrie SM, Byrne M, Miller P et al. Neurodevelopmental indices and the development of psychotic symptoms in subjects at high risk of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2001;178:524-30.
  114. Whyte MC, Brett C, Harrison LK et al. Neuropsychological performance over time in people at high risk of developing schizophrenia and controls. *Biol Psychiatry* 2006;59:730-9.
  115. Pukrop R, Klosterkötter J. Neurocognitive indicators of clinical high-risk states for psychosis: a critical review of the evidence. *Neurotox Res* (in press).
  116. Cannon TD, Cadenhead K, Cornblatt B et al. Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal study in North America. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:28-37.
  117. Hall J, Whalley HC, Job DE et al. A neuregulin 1 variant associated with abnormal cortical function and psychotic symptoms. *Nat Neurosci* 2006;9:1477-8.
  118. McIntosh AM, Baig BJ, Hall J et al. Relationship of catechol-O-methyltransferase variants to brain structure and function in a population at high risk of psychosis. *Biol Psychiatry* 2007;61:1127-34.
  119. Caspi A, Moffitt TE, Cannon M et al. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the

- catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry* 2005;57:1117-27.
120. Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD et al. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet* 2003;361:281-8.
  121. Borgwardt SJ, McGuire PK, Aston J et al. Reductions in frontal, temporal and parietal volume associated with the onset of psychosis. *Schizophr Res* 2008;106:108-14.
  122. Sun D, Phillips L, Velakoulis D et al. Progressive brain structural changes mapped as psychosis develops in 'at risk' individuals. *Schizophr Res* 2009;108:85-92.
  123. Job DE, Whalley HC, Johnstone EC et al. Grey matter changes over time in high risk subjects developing schizophrenia. *NeuroImage* 2005;25:1023-30.
  124. Schobel SA, Lewandowski NM, Corcoran CM et al. Differential targeting of the CA1 subfield of the hippocampal formation by schizophrenia and related psychotic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:938-46.
  125. Koutsouleris N, Meisenzahl EM, Davatzikos C. Use of neuroanatomical pattern classification to identify subjects in at-risk mental states of psychosis and predict disease transition. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:700-12.
  126. Job DE, Whalley HC, McIntosh AM et al. Grey matter changes can improve the prediction of schizophrenia in subjects at high risk. *BMC Medicine* 2006;4:29.
  127. Smieskova R, Fusar-Poli P, Allen P et al. Neuroimaging predictors of transition to psychosis – A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* (in press).
  128. Harris JM, Moorhead TW, Miller P et al. Increased prefrontal gyrification in a large high-risk cohort characterizes those who develop schizophrenia and reflects abnormal prefrontal development. *Biol Psychiatry* 2007;62:722-9.
  129. Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM et al. Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 1999;156:544-9.
  130. Perkins DO, Gu H, Boteva K et al. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2005;162:1785-804.
  131. Schennach-Wolff R, Seemüller FH, Mayr A et al. An early improvement threshold to predict response and remission in first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2010;196:460-6.
  132. Leucht S, Busch R, Kissling W et al. Early prediction of antipsychotic nonresponse among patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007;68:352-60.
  133. Derks EM, Fleischhacker WW, Boter H et al. Antipsychotic drug treatment in first-episode psychosis: should patients be switched to a different antipsychotic drug after 2, 4, or 6 weeks of nonresponse? *J Clin Psychopharmacol* 2010;30:176-80.
  134. Gaebel W, Riesbeck M, von Wilmsdorff M et al. Drug attitude as predictor for effectiveness in first-episode schizophrenia: results of an open randomized trial (EUFEST). *Eur Neuropsychopharmacol* 2010;20:310-6.
  135. Stone JM, Raffin M, Morrison P et al. The biological basis of antipsychotic response in schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2010;24:953-64.
  136. Bertolino A, Caforio G, Blasi G et al. Interaction of COMT (Val(108/158)Met) genotype and olanzapine treatment on prefrontal cortical function in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161:1798-805.
  137. Arranz MJ, Munro J, Sham P et al. Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT<sub>2A</sub> receptors and clozapine response. *Schizophr Res* 1998;32:93-9.
  138. Hwang R, Zai C, Tiwari A et al. Effect of dopamine D<sub>3</sub> receptor gene polymorphisms and clozapine treatment response: exploratory analysis of nine polymorphisms and meta-analysis of the Ser9Gly variant. *Pharmacogenomics J* 2010;10:200-18.
  139. Zhang JP, Lencz T, Malhotra AK. D<sub>2</sub> receptor genetic variation and clinical response to antipsychotic drug treatment: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* (in press).
  140. Friedman L, Lys C, Schulz SC. The relationship of structural brain imaging parameters to antipsychotic treatment response: a review. *J Psychiatry Neurosci* 1992;17:42-54.
  141. Lawrie SM, Ingle GT, Santosh CG et al. Magnetic resonance imaging and single photon emission tomography in treatment-responsive and treatment-resistant schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1995;167:202-10.
  142. Kapur S, Zipursky R, Jones C et al. Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157:514-20.
  143. Itil TM, Shapiro D, Schneider SJ et al. Computerized EEG as a predictor of drug response in treatment resistant schizophrenics. *J Nerv Ment Dis* 1981;169:629-37.
  144. Galderisi S, Mucci A, Mignone ML et al. CEEG mapping in drug-free schizophrenics. Differences from healthy subjects and changes induced by haloperidol treatment. *Schizophr Res* 1991;6:15-23.
  145. Czobor P, Volavka J. Pretreatment EEG predicts short-term response to haloperidol treatment. *Biol Psychiatry* 1991;30:927-42.
  146. Czobor P, Volavka J. Level of haloperidol in plasma is related to electroencephalographic findings in patients who improve. *Psychiatry Res* 1992;42:129-44.
  147. Galderisi S, Maj M, Mucci A et al. QEEG alpha 1 changes after a single dose of high-potency neuroleptics as a predictor of short-term response to treatment in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1994;35:367-74.
  148. Moore NC, Tucker KA, Brin FB et al. Positive symptoms of schizophrenia: response to haloperidol and remoxipride is associated with increased alpha EEG activity. *Hum Psychopharmacol* 1997;12:75-80.
  149. Kendell RE, Brockington IF. The identification of disease entities and the relationship between schizophrenic and affective psychoses. *Br J Psychiatry* 1980;137:324-31.
  150. Kendell RE. Diagnosis and classification of functional psychoses. *Br Med Bull* 1987;43:499-513.
  151. Nierenberg AA, Feinstein AR. How to evaluate a diagnostic marker test. Lessons from the rise and fall of dexamethasone suppression test. *JAMA* 1988;259:1699-702.
  152. Guo Y, DuBois Bowman F, Kilts C. Predicting the brain response to treatment using a Bayesian hierarchical model with application to a study of schizophrenia. *Hum Brain Mapp* 2008;29:1092-109.
  153. Lin CC, Wang YC, Chen JY et al. Artificial neural network prediction of clozapine response with combined pharmacogenetic and clinical data. *Comput Methods Programs Biomed* 2008;91:91-9.

# En busca de una «prueba biológica» para diagnosticar la «esquizofrenia»: ¿Estamos persiguiendo pistas falsas?

SHITIJ KAPUR

King's College London, Institute of Psychiatry, De Crespigny Park, London, SE5 8AF, UK

Los avances en otros campos de la medicina nos han demostrado que la posibilidad de que un diagnóstico permita predecir el tratamiento y el pronóstico por lo general aumenta una vez que se cuenta con una prueba biológica firme. El tratamiento general de la «insuficiencia cardíaca» era bastante insatisfactorio cuando se utilizaba el mismo tratamiento para todos los tipos de insuficiencia cardíaca, en tanto que el diagnóstico preciso de disfunción valvular, miocarditis y cardiopatía isquémica condujo a tratamientos más precisos, mejores pronósticos y más capacidad para pronosticar el desenlace. Esta ha sido la gran esperanza en psiquiatría biológica y Lawrie et al., a conciencia y en forma sistemática analizan cuánto hemos avanzado para lograrlo en la esquizofrenia.

En su artículo se analizan con detalle datos relativos a factores de riesgo, signos clínicos y síntomas, genética, biomarcadores sanguíneos e «indicadores» de los estudios de diagnóstico por la imagen con respecto a su sensibilidad, especificidad y valor diagnóstico. El documento logra dos metas importantes. Es una síntesis minuciosa de tal evidencia científica, presentada desde una perspectiva de la sensibilidad, la especificidad y los cocientes de probabilidades. Así mismo, al dirigir la atención a la carencia de pruebas biológicas útiles, nos recuerda el camino que nos espera. Aunque alabo el esfuerzo de los autores, cuestiono si es incluso factible, en la actualidad, la búsqueda de una «prueba» biológica en psiquiatría tal como se hace en el resto de la medicina.

La forma en que se evalúan las «pruebas» en otras especialidades de la medicina es en relación con una «norma de referencia». A menudo se utiliza un análisis sanguíneo sencillo como sustitutivo de un diagnóstico anatomopatológico definitivo. Se emplea un registro electrocardiográfico simple como sustitución de una angiografía invasiva compleja. En consecuencia, en medicina, los índices de sensibilidad, especificidad, cociente de probabilidades, etc., todos están basados en la medición de una prueba con relación a la «norma de referencia» definitiva. Ninguna prueba puede ser mejor que la «norma de referencia».

Sin embargo, en la actualidad ¿cuál sería la «norma de referencia» para el diagnóstico de la esquizofrenia? Tendría que ser el DSM (o la ICD) (1). No hay ninguna otra opción. Dado que nuestros diagnósticos actuales y previsibles basados en el DSM y la ICD son conglomerados empíricos y pragmáticos de síntomas clínicos, la búsqueda de un hallazgo biológico para pronosticar este conjunto heterogéneo de síntomas es poco firme.

El segundo problema importante en la actualidad es la «artificialidad» de los datos actuales desde una perspectiva clínica. Los datos existentes en genética, estudios de diagnóstico por la imagen y biomarcadores de la esquizofrenia se han obtenido en personas que de manera plena y sin ambigüedades cumplen los criterios característicos del DSM y por lo general se contrastan con voluntarios normales perfectamente sanos, se podría decir «hipernormales» (2). ¿Dónde está el problema en distinguir estas dos clases de personas? Hasta un observador no capacitado distingue fácilmente entre la esquizofrenia característica y la normalidad perfecta. El verdadero reto clínico es distinguir al individuo de aspecto deprimido casi psicótico del individuo con comportamiento psicótico casi deprimido y clasificar de manera firme a uno en una depresión mayor y al otro en una esquizofrenia (si cualquiera de estos tiene una significación más profunda —véase antes el problema de la norma de referencia—). En muy pocos estudios se ha intentado esto en la actualidad. Y por tanto, cualquier valor diagnóstico de un resultado derivado de los datos actuales que distinguen la enfermedad característica de la normalidad perfecta es artificialmente inflado.

Así que estamos en un círculo vicioso. Mientras no contemos con una norma de referencia es improbable que descubramos pruebas biológicas significativas. Y hasta que tengamos una mejor comprensión biológica no podemos redefinir la enfermedad y hacerla más válida. ¿Cuál es la salida?

Una solución radica en la consecución de «subtipos» biológicamente definidos. Hay escasa esperanza o propósito en reemplazar el método bien establecido y relativamente normalizado del diagnóstico clínico de la esquizofrenia (que ha tardado años en elaborarse) con una prueba biológica ad hoc de escasa utilidad clínica. Sería demasiado desorganizado y redundaría

en pocos beneficios. Por consiguiente, el DSM-5 y la ICD-11 continúan con la tradición de sus predecesores (1). Mientras tanto, lo que la psiquiatría biológica debiera buscar son pruebas biológicas que mejoren las opciones de tratamiento o permitan predecir un pronóstico diferencial. Para esto es necesario cambiar las investigaciones que realizamos. El énfasis ya no es más en encontrar diferencias biológicas con relación a testigos supernormales. El enfoque radica en pronosticar el diagnóstico fenomenológicamente definido. Así, me puedo imaginar atendiendo a un nuevo paciente, diagnosticándole que tiene una esquizofrenia según el DSM-VI y la ICD-12 y luego diciéndole «tiene esquizofrenia del subtipo «hipofrontal» y esto significa que no responderá bien a los antipsicóticos normales y por tanto comenzaremos mejor con clozapina»; o atender a otro hombre joven y decirle «tiene esquizofrenia del subtipo «hipofrontal» y esto significa que no responderá bien a los antipsicóticos normales y por tanto comencemos mejor con clozapina»; o atender a otro hombre joven y decirle «tienes una esquizofrenia con «conservación de la función ejecutiva»; en este subtipo hemos visto que los antipsicóticos pueden suspenderse después de dos años, siempre y cuando participes activamente en una psicoterapia cognitiva conductual».

Cuál pez pescamos, es algo que depende en gran parte de dónde se pesquemos. En vez de enfocarnos en la esquizofrenia frente a los testigos normales con pruebas biológicas —a veces plagadas de diversas dificultades taxonómicas (dimensionales frente a categóricas) y prácticas— utilicemos el diagnóstico global y «subtipifiquémoslo». Y juzguemos el juego de manera empírica: dejemos que la prueba que más mejore o mejor pronostique el desenlace en la vida real de los pacientes gane el premio.

## Bibliografía

1. Kupfer DJ, Regier DA, Kuhl EA. On the road to DSM-V and ICD-11. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008;258(Suppl. 5):2-6.
2. Kruesi MJ, Lenane MC, Hibbs ED et al. Normal controls and biological reference values in child psychiatry: defining normal. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990;29:449-52.

# Biomarcadores diagnósticos en la esquizofrenia: ¿Realmente sabemos lo que estamos buscando?

STEPHEN J. WOOD<sup>1,2</sup>,  
ALISON R. YUNG<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*School of Psychology, University of Birmingham, Edgbaston, UK*

<sup>2</sup>*Melbourne Neuropsychiatry Centre, Department of Psychiatry, University of Melbourne and Melbourne Health, Australia*

<sup>3</sup>*Orygen Youth Health Research Centre, University of Melbourne, Australia*

Lawrie y sus colaboradores describieron un análisis detallado de la evidencia científica disponible en torno a los biomarcadores diagnósticos de la esquizofrenia, el que abarcó factores de riesgo epidemiológicos, signos físicos, características neurocognitivas y de los estudios de neuroimágenes así como los biomarcadores basados en genes o proteínas. Sin embargo, detrás de esta masa de datos hay cuatro preguntas sin contestar cuyas respuestas son decisivas para el éxito de cualquier esfuerzo por mejorar el diagnóstico.

¿Qué es la enfermedad que estamos tratando de diagnosticar? En la actualidad es lugar común que los investigadores reconozcan que la esquizofrenia en realidad no es un trastorno unitario, sino más posiblemente un grupo de trastornos que comparten características sindrómicas. Un análisis breve de una serie de trastornos neuropsiquiátricos demuestra que sus síntomas pueden ser indistinguibles de la esquizofrenia. Por ejemplo, la enfermedad de Niemann-Pick de tipo C puede manifestarse por psicosis, como la única manifestación inicial (1), lo mismo que la leucodistrofia metacromática (2). Sin embargo, sus bases genéticas son del todo diferentes y al agruparlas como «trastornos psicóticos» simplemente añadiríamos ruido a nuestra búsqueda de los biomarcadores diagnósticos. Es algo trillado, pero no obstante cierto, que es fundamental una definición clara de lo que estamos tratando de diagnosticar.

¿Debieran considerarse por separado dimensiones diferentes de la esquizofrenia? Como lo hacen notar Lawrie et al., la norma de referencia actual para el diagnóstico de «esquizofrenia» está «empañada». Un enfoque alternativo al diagnóstico de «esquizofrenia» es «descomponer» el síndrome (3,4). Es decir, considerar las diversas dimensiones de la «enfermedad» e investigar los facto-

res de riesgo, biomarcadores, evolución, desenlace y tratamiento de éstos. Por ejemplo, en un nivel básico, los síntomas psicóticos positivos y los síntomas negativos podrían evaluarse por separado. Esta tal vez sea una división demasiado simplista. Los síntomas positivos posiblemente son de origen y desenlace heterogéneo y podrían dividirse en tres (experiencias atípicas, ideas de persecución y pensamientos mágicos) (5,4) (los tres previos más anomalías de la percepción) o incluso cinco factores (básicamente los cuatro previos pero con pensamientos mágicos divididos en creencias paranormales y grandiosidad). Es posible que estos síntomas positivos tengan diferentes interrelaciones con otras dimensiones psicopatológicas, diferentes causas subyacentes y por tanto diferentes factores de riesgo, biomarcadores y evolución. El hallazgo reciente de que los síntomas negativos y la desorganización conceptual pueden presentarse simultáneamente en la población proporciona indicios para este enfoque. Esto se basa en las investigaciones previas que por mucho tiempo han señalado que hay un «neurodesarrollo» o «síndrome nuclear» caracterizado por instauración temprana, género sexual masculino y alteraciones cognitivas (6), lo cual es posible que tenga un pronóstico más desfavorable por lo que se refiere al restablecimiento funcional, que la esquizofrenia sin estas características. Kirkpatrick y sus colaboradores han designado este síndrome, con la adición de la avoliación notable, como el síndrome de déficit (7). Sobre estos antecedentes de pensamientos y evidencias el Grupo de Trabajo sobre la Psicosis del Comité del DSM-5 está planificando evaluar una serie de dimensiones, que incluyen alucinaciones, delirios, desorganización, restricción del afecto, avoliación, alteraciones cognitivas, ansiedad, depresión y manía (8). Por tanto, estas dimensiones podrían volverse dianas de investigación y desarrollo del tratamiento (8). Bien puede ser que las personas con diagnóstico actual de «esquizofrenia» necesiten diferentes tratamientos lo que depende de la prominencia relativa de cada dimensión, que posiblemente es un indicador más preciso de la patología subyacente que un diagnóstico simple de «esquizofrenia». El enfoque global de antipsicóticos

y tal vez psicoterapia cognitiva conductual puede no ser siquiera apropiado. Por ejemplo, algunos individuos con «esquizofrenia» manifiesta, pero sin signos de alteraciones del desarrollo neurológico, pueden restablecerse aunque no reciban antipsicóticos (9). ¿En cuál etapa de la enfermedad estamos tratando de establecer el diagnóstico? La esquizofrenia no se presenta de un modo similar en todas las etapas de la enfermedad. Lawrie et al., proporcionó un buen panorama de los intentos para el diagnóstico temprano, aunque muchos de los estudios que citan no tienen como desenlace final la esquizofrenia. Por ejemplo, muchos de los estudios clínicos de alto riesgo (incluido el nuestro) utilizan la transición a la «psicosis» como el desenlace de interés (10).

Por último, una pregunta crítica para la psiquiatría en general es: ¿en qué modifica las cosas un diagnóstico de esquizofrenia? ¿Afecta al tratamiento o al pronóstico? Un paciente que presenta síntomas psicóticos positivos sin una causa inmediata evidente (como convulsiones o uso reciente de drogas) posiblemente se tratará al principio con una baja dosis de antipsicóticos, y tal vez se le proporcionará una intervención psicológica como la psicoterapia cognitiva conductual. Independientemente de que este paciente tenga o no un diagnóstico de esquizofrenia, es improbable que este esquema de tratamiento inicial se modifique. Así mismo, un diagnóstico de esquizofrenia (por lo menos, uno que se establezca después de un breve periodo de la enfermedad) no proporciona muchos indicios del pronóstico. Es frecuente el restablecimiento, como lo es la modificación del diagnóstico.

El objetivo de Lawrie et al., es encomiable: poder diagnosticar con más precisión la esquizofrenia a través del empleo de un arsenal clínico, de análisis sanguíneos y estudios de diagnóstico por neuroimágenes hasta una historia clínica y una exploración física satisfactorias. Sin embargo, tal enfoque está destinado al fracaso si no se establece primero la naturaleza de la enfermedad, el grado en el cual los biomarcadores diagnósticos varían con la evolución y la pertinencia del diagnóstico para el tratamiento y el pronóstico.

## Agradecimientos

S.J. Wood ha sido receptor de un premio para el Desarrollo de la Carrera Clínica del National Health and Medical Research Council (NHMRC). A.R. Yung es receptor de una Senior Research Fellowship, también del NHMRC.

## Bibliografía

1. Walterfang M, Fietz M, Fahey M et al. The neuropsychiatry of Niemann-Pick type C disease in adulthood. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006;18:158-70.
2. Hyde TM, Ziegler JC, Weinberger DR. Psychiatric disturbances in metachromatic leukodystrophy: insights into the neurobiology of psychosis. *Arch Neurol* 1992;49:401-6.
3. Van Os J, Tamminga CA. Deconstructing psychosis. *Schizophr Bull* 2007;33:861-2.
4. Allardyce J, Gaebel W, Zielasek J et al. Deconstructing Psychosis conference February 2006: the validity of schizophrenia and alternative approaches to the classification of psychosis. *Schizophr Bull* 2007;33:863-7.
5. Yung AR, Nelson B, Baker K et al. Psychotic-like experiences in a community sample of adolescents: implications for the continuum model of psychosis and prediction of schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry* 2009;43:118-28.
6. Murray RM, O'Callaghan E, Castle DJ et al. A neurodevelopmental approach to the classification of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1992;18:319-32.
7. Kirkpatrick B, Buchanan RW, Ross DE et al. A separate disease within the syndrome of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:165-71.
8. Carpenter WT. Conceptualizing schizophrenia through attenuated symptoms in the population. *Am J Psychiatry* 2010;167:1013-6.
9. Francey S, Nelson B, Thompson A et al. Who needs antipsychotic medication in the earliest stages of psychosis: a reconsideration of benefits, risks, neurobiology and ethics in the era of early intervention. *Schizophr Res* 2010;119:1-10.
10. Yung AR, Thompson A, Nelson B et al. The psychosis threshold in Ultra High Risk (prodromal) research: is it valid? *Schizophr Res* 2010;120:1-6.

## ¿Hay una esquizofrenia que diagnosticar?

MICHAEL J. OWEN

*MRC Centre in Neuropsychiatric Genetics and Genomics, and Neuroscience and Mental Health Research Institute, University of Cardiff, UK*

Lawrie et al., proporcionan un análisis útil del proceso diagnóstico y la potencial aplicación de diversas variables biológicas en diferentes contextos: diagnóstico, diagnóstico diferencial, diagnóstico temprano y predicción de la respuesta al tratamiento. Llegan a la conclusión de que diversas medidas tienen el potencial de aumentar el rigor de las evaluaciones clínicas en psiquiatría y mejorar la precisión diagnóstica. Aunque estoy de acuerdo con gran parte de lo que escriben y comparto sus inquietudes en torno a la desmedicalización de la psiquiatría, tengo una inquietud importante: no estoy convencido de que estemos seguros de que la esquizofrenia sea necesariamente una entidad diagnóstica válida.

Puesto que todavía ignoramos en gran parte la patogenia fundamental de la esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos graves, nos vemos forzados a basarnos en un proceso diagnóstico que en su mayor parte es descriptivo y sindrómico con categorías de enfermedad que son muy heterogéneas y superpuestas. La respuesta de Lawrie et al., a esto es señalar que necesitamos buscar validadores biológicos en la esquizofrenia que se puedan utilizar para distinguirla de otros trastornos. Sin embargo, esto supone que la conceptualización dicotómica original de

Kraepelin de las psicosis funcionales fue correcta. ¿Qué tal si la estructura subyacente es diferente? Tal vez hay muchas esquizofrenias o quizá es mejor concebir las psicosis funcionales en términos dimensionales (1-3).

En los últimos tres años, la aplicación de los enfoques genómicos nuevos a los trastornos como la esquizofrenia, el trastorno bipolar, el autismo y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) ha generado una serie de nuevos conceptos importantes. Entre los conceptos aclarados están la evidencia científica creciente indicativa de que la esquizofrenia y el trastorno bipolar comparten alelos de riesgo comunes (4) y los indicios de que las deleciones submicroscópicas específicas y duplicaciones de segmentos de ADN, conocidas como variantes de número de copias (VNC), confieren riesgo de esquizofrenia y otros trastornos del desarrollo neurológico como autismo, TDAH, epilepsia y discapacidad intelectual (4,5). Estos hallazgos no sólo ponen en tela de juicio la base etiológica de las categorías diagnósticas actuales sino que, junto con los datos sobre la comorbilidad frecuente (que a menudo es encubierta por la aplicación de categorías diagnósticas rígidas en los estudios de investigación), indican que debiéramos considerar las psicosis funcionales como miembros de un grupo de síndromes afines y superpuestos que son resultado en parte de una combinación de efectos genéticos y ambientales sobre el desarrollo del cerebro y que se

acompañan de alteraciones específicas y generales en la función cognitiva. Estos hallazgos también indican que muchas correlaciones biológicas y psicológicas de la enfermedad no se localizarán claramente en categorías diagnósticas y por tanto tendrán utilidad dudosa para el diagnóstico por lo menos en lo que se refiere a los criterios actuales. Así mismo, señalan que un solo enfoque categórico en el diagnóstico podría no captar la complejidad que existe y que otros modelos podrían ser más útiles para la investigación del ejercicio clínico (3).

A mi entender, la búsqueda del fundamento mecanicista de los trastornos psiquiátricos en el futuro inmediato y cercano ha de enfocarse en dos dominios diferentes. Primero, debiéramos tratar de refinar nuestros conocimientos de los síndromes/dimensiones psicopatológicas principales, como psicosis, síntomas negativos, alteraciones afectivas y alteraciones cognitivas, que ocurren en diferentes combinaciones en nuestras categorías diagnósticas (3). Esto debería incluir estudios cognitivos y neurocognitivos detallados. Esto nos brindará medidas mejores y más objetivas de la psicopatología y nos permitirá dirigir los tratamientos y medir su respuesta con más eficacia y también nos esclarecerá más de qué manera pueden surgir estos síndromes. En segundo lugar, necesitamos caracterizar estos síndromes y dimensiones al nivel de la función celular y neuronal enfocándonos en los sistemas biológicos implicados por los estudios genéticos y otros biológicos. Este trabajo ha de incluir modelos celulares y animales así como el estudio de endofenotipos

que están relacionados con la función neuronal fundamental y de sistemas.

Una combinación de estos enfoques de arriba hacia abajo y de abajo hacia arriba en última instancia podría permitirnos rastrear los vínculos entre la biología subyacente, los factores ambientales y la psicopatología manifiesta. Mientras tanto, argüiría que, al menos en lo que se refiere a la investigación, necesitamos preocuparnos menos con respecto a cómo ubicamos a nuestros pacientes en grupos diagnósticos específicos y más en definir fenotipos que se adapten a las hipótesis específicas que estamos evaluando. En el ámbito clínico también, tal vez debiéramos admitir que tratamos síndromes como la psicosis, la depresión y la inestabilidad afectiva, más que diagnósticos, y enfocarnos en mejorar la forma en que medimos estos más que en refinar la forma en que ubicamos a los pacientes en categorías que con toda probabilidad

no representan verdaderas entidades patológicas subyacentes.

### Bibliografía

1. Craddock N, Owen MJ. The beginning of the end for the Kraepelinian dichotomy. *Br J Psychiatry* 2005;186:364-6.
2. Craddock N, Owen MJ. Rethinking psychosis: the disadvantages of a dichotomous classification now outweigh the advantages. *World Psychiatry* 2007;6:84-91.
3. Craddock N, Owen MJ. The Kraepelinian dichotomy - going, going... but still not gone. *Br J Psychiatry* 2010;196:92-5.
4. Owen MJ, Craddock N, O'Donovan MC. Suggestion of roles for both common and rare risk variants in genome-wide studies of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:667-73.
5. Williams NM, Zaharieva I, Martin A et al. Rare chromosomal deletions and duplications in attention-deficit hyperactivity disorder: a genome-wide analysis. *Lancet* 2010;376:1401-8.

## Biomarcadores en la esquizofrenia: necesitamos reconstruir el Titanic

**MATCHERI S. KESHAVAN,  
ROSCOE BRADY**

*Department of Psychiatry, Beth Israel Deaconess Medical Center, Massachusetts Mental Health Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA*

Lawrie et al., han hecho un notable esfuerzo para reseñar la serie de medidas clínicas y neurobiológicas actuales que pueden servir de posibles biomarcadores diagnósticos y pronósticos objetivos y que pueden desplazar en una dirección favorable la investigación clínica, terapéutica y fisiopatológica en torno a la esquizofrenia. Sostienen que el reemplazar los criterios diagnósticos actuales para esta enfermedad por otra serie de criterios subjetivos sería equiparable a reordenar las sillas de la cubierta del Titanic. No podríamos estar más de acuerdo y consideramos que debiéramos prestar atención a salvar el propio Titanic.

La principal dificultad para crear biomarcadores de utilidad diagnóstica radica en las limitaciones de los enfoques diagnósticos y de clasificación actuales. Si bien los enfoques diagnósticos actuales claramente han mejorado la fiabilidad de los diagnósticos con las actualizaciones periódicas del DSM, sigue siendo dudosa la validez de trastornos como la esquizofrenia.

En primer lugar, la validez de contenido del concepto de esquizofrenia está seriamente limitada por la heterogeneidad considerable del trastorno en presentaciones representativas, características neurobiológicas así como factores etiológicos implicados (1). Es frecuente en la bibliografía relativa a la esquizofrenia que los autores atribuyan a la heterogeneidad la explicación de los hallazgos incongruentes. La heterogeneidad se debe considerar como un problema que hay que abordar más que con una explicación o una solución y es el motivo más contundente para reevaluar la conceptualización por tanto tiempo atrincherada e inadecuada de esta entidad patológica (2).

La validez predictiva de la esquizofrenia como un concepto se ve dificultada por el hecho de que la evolución longitudinal de la enfermedad es muy variable (3-5), como lo es la respuesta a diferentes tratamientos (6). Además, la validez distintiva de la esquizofrenia es limitada por sus fronteras no bien definidas con otros trastornos importantes como el trastorno bipolar. La imbricación entre estos trastornos se observa en neurobiología, genética, sintomatología y respuesta al tratamiento, lo que plantea un reto central a la perspectiva kraepeliniana de un siglo de antigüedad que señala que se trata de enfermedades

diferentes (7). En el centro de este debate está el concepto central del trastorno esquizoafectivo como una entidad que combina las características de las dos enfermedades. Los trastornos psiquiátricos por lo general no cumplen los requisitos honrados por el tiempo de que series de síntomas (síndromes) tendrían una patología específica que podría llevar a una etiología específica. En este contexto, Robins y Guze (8) propusieron cuatro principios de un diagnóstico psiquiátrico válido. Estos comprenden la necesidad de una firma distintiva en la fenomenología, la evolución, los antecedentes familiares y la biología. El trastorno esquizoafectivo no cumple estos criterios y se caracteriza por tener imbricaciones con la esquizofrenia y el trastorno bipolar en cada uno de estos dominios (6,9). La interfaz entre la esquizofrenia y la gama continua de «salud» también es nebulosa, lo que lleva a los síndromes intermedios de trastornos esquizotípicos y psicóticos breves.

Un punto de vista cada vez más aceptado es que la heterogeneidad fisiopatológica de la esquizofrenia puede resolverse si se dilucidan familias independientes de fenotipos intermedios que atraviesen dominios estructurales, funcionales, neuroquímicos y moleculares, y que se localicen en las dimensiones psicopatológicas, pero que sean agnósticas para la clasificación diagnóstica (10). A medida que se realizan avances hacia estas metas, es posible que la entidad actual de la esquizofrenia se desconstruya y se reconstruya como entidades de componentes fenotípicamente superpuestos pero etiopatológicamente distintivos. Los biomarcadores de la clase que Lawrie et al., analizan pueden ser más útiles para identificar y «diagnosticar» tales entidades, tal vez en un futuro no demasiado lejano.

Lawrie et al., señalan otras circunstancias clave además del diagnóstico en las que el ejercicio clínico actual opera en la oscuridad: la detección temprana y la predicción de la respuesta al tratamiento. Es en estos dominios donde la aplicación de nuestros conocimientos de la fisiopatología de la esquizofrenia puede tener una repercusión más temprana en el mundo clínico. La capacidad para identificar la cohorte que posiblemente presente estos trastornos puede permitir intervenciones preventivas eficaces con medios no farmacológicos como la psicoterapia cognitiva conductual y el tratamiento cognitivo, y las intervenciones farmacológicas como los ácidos grasos

omega 3 y los antipsicóticos atípicos en dosis bajas. También es posible visualizar en el futuro relativamente cercano detecciones de biomarcadores que permitan pronosticar la respuesta al tratamiento y los efectos secundarios sea cual sea el diagnóstico.

En conclusión, el documento de Lawrie et al., nos proporciona una evaluación cuantitativa útil de la situación de nuestra comprensión de la esquizofrenia como la conocemos y cómo ese conocimiento tiene una repercusión en el tratamiento clínico. Algunos de los aspectos que tienen que ver más con el pronóstico y que describen los autores en torno a la identificación temprana y la predicción del desenlace tienen el potencial de ser modificados considerablemente por nuestra capacidad para comprender esta enfermedad en términos biológicos. Estamos de acuerdo con su conclusión de que el diagnóstico mediante biomarcadores en la actualidad no es factible y añadiría que este problema específico, por diversos motivos antes señalados,

puede no ser en el que nuestra comprensión biológica de la esquizofrenia tenga la repercusión más inmediata en el ejercicio clínico. Sin embargo, esto puede cambiar a medida que nuestro concepto actual de la esquizofrenia semejante al Titanic de lugar a componentes definidos en las dimensiones fenoménica, genómica, ambientalómica y endofenómica (11).

### Bibliografía

1. Tsuang MT, Faraone SV. The case for heterogeneity in the etiology of schizophrenia. *Schizophr Res* 1995;17:161-75.
2. Keshavan MS, Tandon R, Boutros NN et al. Schizophrenia, «just the facts»: what we know in 2008. Part 3: neurobiology. *Schizophr Res* 2008;106:89-107.
3. Deister A, Marneros A. Long-term stability of subtypes in schizophrenic disorders: a comparison of four diagnostic systems. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1993;242:184-90.
4. Harrison G, Hopper K, Craig T et al. Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. *Br J Psychiatry* 2001;178:506-17.

5. Kendler KS, Gruenberg AM, Tsuang MT. Subtype stability in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1985;142:827-32.
6. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, «just the facts»: what we know in 2008. Part 1: overview. *Schizophr Res* 2008;100:4-19.
7. Craddock N, Owen MJ. Rethinking psychosis: the disadvantages of a dichotomous classification now outweigh the advantages. *World Psychiatry* 2007;6:84-91.
8. Robins E, Guze SB. Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: its application to schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1970;126:983-7.
9. Heckers S. Is schizoaffective disorder a useful diagnosis? *Curr Psychiatry Rep* 2009;11:332-7.
10. Insel TR, Cuthbert BN. Endophenotypes: bridging genomic complexity and disorder heterogeneity. *Biol Psychiatry* 2009;66:988-9.
11. Keshavan M, Tandon R, Nasrallah HA. Moving ahead with the schizophrenia concept: from the elephant to the mouse. *Schizophr Res* (in press).

## Pruebas objetivas para la esquizofrenia: ventana al futuro

### TYRONE D. CANNON

*Semel Institute for Neuroscience and Human Behavior, University of California, Los Angeles, CA, USA*

Lawrie et al., analizan los hallazgos de estudios fenomenológicos, epidemiológicos, proteómicos, genómicos y de imágenes del cerebro en pacientes con esquizofrenia o riesgo de la misma, para abordar la cuestión de si estos hallazgos proporcionan una base objetiva para la predicción, el diagnóstico o el pronóstico. Este campo ha avanzado notablemente en los últimos 20 años, de manera que las interrelaciones de la esquizofrenia y muchos factores de riesgo y biomarcadores «están más allá de una duda razonable». Sin embargo, al mismo tiempo, el trasladar los hallazgos en estos dominios a algoritmos objetivos para predicción, diagnóstico y pronóstico posiblemente se mantendrán como una promesa más que una realidad en el futuro previsible. Varias consideraciones motivan esta perspectiva un poco más adusta.

En primer lugar, en la actualidad, se sabe que ningún factor de riesgo específico es suficiente para producir el trastorno y aún se desconoce cuál agregado de

factores de riesgo es suficiente. En otras palabras, ¿cuántas o cuáles combinaciones son suficientes? Dada la multiplicidad de las causas de la esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos, es probable que haya varias combinaciones, por lo que es muy poco factible que alguna vez contemos con una prueba heurística simple o diagnóstica simple, para uso clínico. Sin embargo, los algoritmos de múltiples variables tarde o temprano resultarán factibles. Parecería posible que la mayor parte de los algoritmos parcos incluirían biomarcadores de la fisiopatología (p. ej., señalización glutamatérgica o dopaminérgica) más que factores de riesgo etiológicos, ya que es probable que existan muchas combinaciones o rutas causales en tales vías comunes finales.

En segundo lugar, los esfuerzos para aclarar tales algoritmos de clasificación de múltiples variables se favorecerían considerablemente si todos los estudios comenzaran a evaluar sus datos dentro de los rubros de la clasificación y la predicción (es decir sensibilidad y especificidad, valor diagnóstico de un resultado positivo o negativo, etc.), además de las comparaciones de los medios en grupo tradicional. En la actualidad muy pocos estudios consi-

deran incluso la cuestión de la clasificación, pese al hecho de que hay un interés general en las investigaciones de «biomarcadores» y pese a la disponibilidad de muchos métodos matemáticos y estadísticos refinados (p. ej., aprendizaje con máquinas). En este sentido, los esfuerzos de Lawrie et al., son encomiables y oportunos, representando tal vez la «salva» inicial en las convocatorias para tal cambio de mar.

En tercer lugar, para que cualquier algoritmo de predicción, diagnóstico y pronóstico tenga éxito, debemos definir el trastorno en el cual se espera que funcione mejor. En su análisis, Lawrie et al., parecen sostener la separación de la esquizofrenia y el trastorno bipolar como la prueba de fuego que la mayor parte de los biomarcadores todavía tienen que superar. Sin embargo, en sus raíces genómicas, estos dos síndromes pueden tener más en común, en cuyo caso tal separación al nivel de los biomarcadores no necesariamente cabría esperarse. En el mínimo de los casos, los métodos de clasificación futura debieran modelar los desenlaces sindrómicos tanto dentro como fuera de las perspectivas proporcionadas por nuestros sistemas de clasificación diagnósticos actuales.

Sin duda, hay muchos otros aspectos de interés en el debate en torno a las pruebas objetivas para la esquizofrenia. Los aspectos antes señalados representan

algunas recomendaciones para un campo emergente que lleva las esperanzas y los sueños de millones de pacientes y familiares en sus hombros.

# La asistencia clínica y la comprensión de la esquizofrenia debieran basarse en los hallazgos y teorías de su fisiopatología

**WERNER STRIK**

*University Hospital of Psychiatry, University of Bern, Switzerland*

El documento de Lawrie y sus colaboradores se enfoca en las herramientas diagnósticas fiables, el diagnóstico temprano y el pronóstico de la respuesta al tratamiento farmacológico en la esquizofrenia, proporcionando un panorama general muy útil de la evidencia científica disponible.

Sin embargo, es importante lograr un diagnóstico fiable y temprano de la esquizofrenia con métodos clínicos y biológicos pero no suficiente, ya que el diagnóstico en sí y sobre todo el diagnóstico temprano específico deja al profesional clínico muchas dudas sin responder con relación al pronóstico y al tratamiento apropiado de cada paciente. Así mismo, limitar la evaluación del pronóstico del tratamiento a la respuesta al tratamiento farmacológico puede ser reduccionista. Por último, aun a los psiquiatras en ejercicio clínico casi todos los días les preguntan pacientes, familiares o amigos, que expliquen la esquizofrenia. En consecuencia, aun cuando el profesional clínico no sea un científico o un filósofo, estará muy interesado en saber qué responder a esta pregunta que se refiere a la etiopatología de este trastorno humano. A continuación abordaré brevemente estos puntos.

El diagnóstico de esquizofrenia es político. Es posible que dos pacientes con el mismo diagnóstico no tengan siquiera un síntoma en común. Además, desde luego, la disfunción social y el tratamiento pueden variar bastante entre los pacientes. El conocimiento de esta heterogeneidad es todavía muy escaso, pero de primordial interés para el psiquiatra y por tanto merece especial atención aun cuando los estudios empíricos todavía sean escasos y no definitivos. Por ejem-

plo, se han identificado varias similitudes clínicas y biológicas de la catatonia con los trastornos motores y el trastorno obsesivo compulsivo, que apuntan a mecanismos fisiopatológicos comunes (1). En las psicosis de remisión breve, se han encontrado indicios de una fisiopatología distinta (2,3). Estos nuevos hallazgos fisiopatológicos son pertinentes para la definición de las categorías diagnósticas y por tanto de interés clínico directo.

En el último decenio, se han creado técnicas no farmacológicas importantes y empíricamente validadas, las cuales están vinculadas a las hipótesis fisiopatológicas. Por ejemplo, se han creado baterías diagnósticas normalizadas (4) e intervenciones neurocognitivas detalladas (5,6) basándose en las hipótesis inspiradas por los hallazgos neuropsicológicos. Así mismo, hay un ejemplo de un tratamiento eficaz derivado de un mecanismo fisiopatológico revelado por la investigación biológica: los indicios de la participación de los componentes del sistema del lenguaje hemisférico izquierdo en la generación de alucinaciones verbales auditivas ha llevado al desarrollo de la estimulación magnética transcranial de las regiones temporales izquierdas del cerebro controlada con fMRI para su tratamiento (7-9). Sigue sin resolverse la duda sobre el origen de la esquizofrenia. El catálogo prácticamente interminable de hallazgos en los diversos campos, de humanidades a psicología empírica, fisiología de sistemas y biología molecular, no coinciden con las necesidades de los psiquiatras de brindar a sus pacientes un modelo útil de su trastorno. Las personas perderán la confianza en nuestra especialidad si un psiquiatra explica que el trastorno es causado por una pérdida de la regulación de los transmisores, otro por un déficit genético, otro más como una consecuencia de un rebosamiento de información y el siguiente como un

producto del medio social. Existe la necesidad urgente de investigar y analizar teorías integradoras de la fisiopatología de la esquizofrenia, que permitan conectar los hallazgos en los diversos niveles metodológicos, y que nos ayuden a comprender la heterogeneidad del trastorno.

La situación no es tan desesperada como parece, ya que hay avances recientes que merecen atención. Por ejemplo, existen varias indicaciones de que parte de nuestros pacientes con el diagnóstico de esquizofrenia padecen trastornos estructurales y funcionales de módulos del sistema del lenguaje hemisférico izquierdo, incluida la corteza auditiva primaria, el lóbulo temporal posterior superior y el fascículo arqueado (10-12). Para comprender la esquizofrenia como una entidad clínica, esto tiene un doble significado. En primer lugar, algunos síntomas como la incoherencia, la alología y las alucinaciones auditivas están vinculadas a cambios estructurales sutiles de la corteza cerebral y a la pérdida de la regulación funcional crónica o episódica de la producción y la percepción del lenguaje. Una repercusión simple pero importante para el tratamiento y la asistencia clínica de estos pacientes es la necesidad de adaptar los tratamientos coloquiales y cognitivos normales a las capacidades verbales de estos pacientes. La segunda significación de estos hallazgos es la conclusión inversa, es decir, que no todos los pacientes esquizofrénicos tienen déficit en sus funciones de lenguaje. Es probable que existan otros mecanismos fisiopatológicos que puedan causar los fenómenos como delirios de amenaza existencial o los fenómenos motores de la catatonia (13,14).

En conclusión, además de las preguntas importantes resumidas por Lawrie et al., resaltamos la importancia clínica de algunos hallazgos fisiopatológicos e hipótesis en torno a la creación de taxonomías válidas, de intervenciones no farmacológicas y de modelos integrales para el grupo de las esquizofrenias.

## Bibliografía

1. Heckers S, Tandon R, Bustillo J. Catatonia in the DSM - shall we move or not? *Schizophr Bull* 2010;36:205-7.
2. Strik WK, Fallgatter AJ, Stoerber G et al. Specific P300 features in patients with cycloid psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 1996;94:471-6.
3. Marneros A, Roettig S, Roettig D et al. The longitudinal polymorphism of bipolar I disorders and its theoretical impli-

- cations. *J Affect Disord* 2008;107:117-26.
4. Green MF, Nuechterlein KH, Kern RS et al. Functional co-primary measures for clinical trials in schizophrenia: results from the MATRICS psychometric and standardization study. *Am J Psychiatry* 2008;165:221-8.
  5. Roder V, Müller D, Brenner HD et al. Integrated Psychological Therapy (IPT) for the treatment of neurocognition, social cognition and social competency in schizophrenia patients. Göttingen: Hogrefe & Huber, 2010.
  6. Mueller DR, Roder V, Heuberger A. Efficacy of social cognitive remediation in schizophrenia patients: a meta-analysis. *Schizophr Bull* 2009;35(Suppl.):346-7.
  7. Aleman A, Sommer IE, Kahn RS. Efficacy of slow repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of resistant auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2007;68:416-21.
  8. Strik W, Dierks T, Hubl D et al. Hallucinations, thought disorders, and the language domain in schizophrenia. *Clin EEG Neurosci* 2008;39:91-4.
  9. Strik W, Dierks T. Neurophysiological mechanisms of psychotic symptoms. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008;258(Suppl.):66-70.
  10. Dierks T, Linden DE, Jandl M et al. Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations. *Neuron* 1999;22:615-21.
  11. Hubl D, Koenig T, Strik W et al. Pathways that make voices: white matter changes in auditory hallucinations. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:658-68.
  12. Horn H, Federspiel A, Wirth M et al. Structural and metabolic changes in language areas linked to formal thought disorder. *Br J Psychiatry* 2009;194:130-8.
  13. Strik W, Wopfner A, Horn H et al. The Bern psychopathology scale for the assessment of system-specific psychotic symptoms. *Neuropsychobiology* 2010;61:197-209.
  14. Heinz A, Schlagenhauf F. Dopaminergic dysfunction in schizophrenia: salience attribution revisited. *Schizophr Bull* 2010;36:472-85.

## Una búsqueda desesperada de biomarcadores en la esquizofrenia. ¿Qué anda mal?

**PETER FALKAI**

*Department of Psychiatry, University of Göttingen, Germany*

En su análisis excelente, Lawrie y sus colaboradores se dan a la búsqueda de biomarcadores adecuados para establecer el diagnóstico de esquizofrenia y para pronosticar la transición a la psicosis y la respuesta al tratamiento. Terminan diciendo que en la actualidad el diagnóstico de esquizofrenia por medio de criterios clínicos es fiable y que reemplazar esto con otra serie de criterios subjetivos sería «equivalente a reacomodar las sillas de la cubierta del Titanic». Pese a su considerable esfuerzo por seleccionar la utilidad de los biomarcadores señalados en la bibliografía, los autores no logran su cometido. ¿Cuáles son los antecedentes y qué se puede hacer para modificar esta carencia?

En relación con los biomarcadores, parecemos envidiar al resto de la medicina. En cardiología por ejemplo, contamos con muchos biomarcadores como el ECG o variables sanguíneas que ayudan a establecer un diagnóstico firme. Aun si analizamos la neurología, una disciplina que evidentemente se ocupa del mismo órgano que nosotros, son fáciles de definir los fenotipos de enfermedad como el accidente cerebrovascular, la epilepsia o la esclerosis múltiple. Estos trastornos tienen un sustrato morfológico claro y a

menudo factores etiológicos bien identificados. La esquizofrenia es un trastorno de conexión en el cual observamos anomalías locales y un síndrome de desconexión, pero no podemos descubrir un sustrato neuropatológico común o una serie de genes de riesgo establecidos. El fenotipo conductual comprende prácticamente todos los aspectos de la conducta humana. Por tanto, es necesario reducir la complejidad del fenotipo que estamos evaluando. Nuestra tarea consiste en idear experimentos simples que den respuesta a pocas preguntas o sólo a una pregunta. Necesitamos enfocarnos en una «vía neurofuncional» más que en dejar la interpretación de nuestros datos a las «hipótesis de redes neuronales».

Podemos fiarnos en las herramientas de la investigación refinada, es decir, genética molecular e imágenes del cerebro, pero las diferencias que se van a detectar en la esquizofrenia son escasas y heterogéneas. Y todavía buscamos una lesión estática que explique por lo menos parte de la psicopatología de la esquizofrenia. Sin embargo, en un estudio aleatorizado reciente, demostramos que la reducción del volumen del hipocampo, uno de los datos estructurales distintivos de la esquizofrenia, es reversible con el ejercicio aeróbico realizado durante un periodo de tres meses (1). Por tanto, nuestro concepto de la lesión estática del neurodesarrollo o del proceso degenerativo del

cerebro en la esquizofrenia podría estar equivocado. Tenemos que percatarnos de que cualquier factor nocivo para el cerebro, por ejemplo complicaciones obstétricas, abuso de cannabis o síntomas psicóticos crónicos, dará lugar a esfuerzos regenerativos del cerebro. Por tanto, es decisivo definir la fase de la enfermedad de cada paciente que se estudie.

Resulta interesante que haya pruebas sólidas de un desenlace heterogéneo en la esquizofrenia. Aproximadamente un 20% a un 30% de los pacientes con esquizofrenia muestran un desenlace muy favorable, alrededor del 30% regular y el 50% un desenlace más desfavorable (2). Pese a ésta evidencia, no se dispone de estudios que traten de definir la base neurobiológica de estos desenlaces diferentes a largo plazo. Sería un buen inicio que se interpretaran los hallazgos neurobiológicos sobre el trasfondo del desenlace a largo plazo de los pacientes incluidos en el estudio.

En resumen, el documento de Lawrie y sus colaboradores señala una amplia gama de datos neurobiológicos derivados de la investigación en la esquizofrenia, pero en la actualidad no son útiles para identificar biomarcadores que permitan establecer el diagnóstico, pronosticar la transición a la psicosis o la respuesta al tratamiento. Esto subraya la necesidad de reducir la complejidad de nuestros fenotipos observados y

crear diseños de estudio más enfocados. Además, a fin de llegar a una mejor comprensión de la base neurobiológica de la esquizofrenia, necesitamos enfocarnos en las diferentes fases de la enfermedad, distinguiendo los casos prodrómicos, de primer episodio y

de múltiples episodios. Por último, el estratificar nuestros hallazgos sobre la base del desenlace a largo plazo de los pacientes incluidos nos podría ayudar a establecer una interpretación más refinada de nuestros datos neurobiológicos en torno a la esquizofrenia.

## **Bibliografía**

1. Pajonk FG, Wobrock T, Gruber O et al. Hippocampal plasticity in response to exercise in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:133-43.
2. Häfner H, an der Heiden W. Course and outcome of schizophrenia. In: Hirsch SR, Weinberger D (eds). *Schizophrenia*. Oxford: Blackwell 2003:101-39.

# Desigualdades en la prevalencia de la depresión y la conducta suicida relacionadas con los ingresos: una tendencia a 10 años después de la crisis económica

JIHYUNG HONG<sup>1</sup>, MARTIN KNAPP<sup>1,2</sup>, ALISTAIR MCGUIRE<sup>1</sup>

<sup>1</sup>London School of Economics, Houghton Street, London, WC2A 2AE, UK

<sup>2</sup>King's College London, Institute of Psychiatry, London, UK

*El problema de las desigualdades de salud ha sido objeto de atención constante en Corea del Sur, a medida que se amplió la desigualdad y se incrementó la polarización social tras la crisis económica que experimentó el país a finales de la década de los 90. Aunque las cifras oficiales indican una tendencia general al agravamiento de la salud mental, con tasas rápidamente crecientes de suicidio y depresión en concreto, no se ha dilucidado bien la magnitud de la desigualdad socioeconómica por lo que respecta a los problemas de salud mental. Este estudio tuvo la finalidad de cuantificar las desigualdades relacionadas con los ingresos en la depresión, las ideas suicidas y las tentativas de suicidio en Corea del Sur y hacer seguimiento a sus cambios en el periodo de 10 años (1998-2007). Se utilizó el enfoque en el índice de concentración para cuantificar el grado de desigualdades relacionadas con los ingresos, utilizando cuatro rondas de los datos de la Encuesta Nacional para la Evaluación de la Salud y la Nutrición de Corea. En el estudio se identificó una desigualdad persistente a favor de los ricos en cuanto a la depresión, las ideas suicidas y las tentativas de suicidio durante el último decenio (es decir, las personas con ingresos más altos tenían menos posibilidades de presentar estos trastornos. De hecho, las desigualdades se duplicaron durante este periodo. Estos hallazgos reflejan una necesidad de políticas de protección social más amplias para la población menos privilegiada.*

**Palabras clave:** Depresión, ideas suicidas, tentativa de suicidio, ingresos, desigualdad, índice de concentración, Corea del Sur.

(*World Psychiatry* 2011;10:40-44)

Se han observado desigualdades persistentes en la salud entre grupos socioeconómicos de países tanto desarrollados como en vías de desarrollo (1). El abordaje de estas discrepancias se ha reflejado notablemente en el programa de la política global en los últimos años. La Organización Mundial de la Salud (2,3), el Banco Mundial (4) y el Programa de Desarrollo de las Naciones Unidas (5) han resaltado su importancia y han hecho de este problema una prioridad. Corea del Sur no es excepción. El Nuevo Plan de Salud 2010, establecido en 2005, pretende reducir la desigualdad en la salud y en última instancia mejorar la calidad global de la vida del país (6).

En Corea del Sur, la cuestión de las desigualdades en la Salud ha sido objeto de creciente atención tras el ensanchamiento de la desigualdad de ingresos y el incremento de la polarización social después de la crisis económica del país a finales de la década de los 90 (7). Ha habido una preocupación generalizada de que estos cambios sociales también puedan ensanchar la brecha de salud entre los grupos socioeconómicos (7). Estudios recientes en los que se evalúa esta cuestión en gran parte coinciden al notificar la persistente o creciente desigualdad en la salud (7-9).

Pese a la conciencia creciente de los problemas de salud mental y su presencia explícita en el Nuevo Plan de Salud 2010, no se ha analizado exhaustivamente el grado de desigualdad socioeconómica con respecto a los problemas de salud mental en Corea del Sur. Las cifras oficiales (10,11) indican una tendencia general al agravamiento de la salud mental, con tasas crecientes de suicidio y depresión en concreto. La tasa de suicidio aumentó notablemente desde el promedio nacional de 13,0 por 100.000 en 1997 hasta 26,0 en 2008 (11), la más alta entre los países que pertenecen a la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico (OECD, por sus siglas en inglés) (12). Así mismo, la prevalencia de la depresión mayor en el curso de la vida aumentó de 3,1% en 2001 (13) a 5,6% en 2006 (10), aunque todavía es más baja que la comunicada en los países occidentales (14-17).

Diversos factores pueden influir en la salud mental, algunos de los cuales pueden ser susceptibles al cambio por individuos o la sociedad (p. ej., ingresos, formación educativa, condiciones de vivienda, ambiente social, relaciones y empleo). Son discutibles los mecanismos mediante los cuales estos factores afectan a la presentación de problemas de salud mental (18-20). Sin embargo, muchos de ellos están directa o indirectamente relacionados con los ingresos.

Este estudio tiene por objeto medir la magnitud de la repercusión de las desigualdades relacionadas con los ingresos en la prevalencia de la depresión, las ideas suicidas, las tentativas de suicidio en Corea del Sur e identificar el cambio en las desigualdades durante los últimos 10 años.

## MÉTODOS

Los datos para este estudio fueron obtenidos de cuatro rondas (1998, 2001, 2005 y 2007) de la Encuesta Nacional para la Evaluación de la Salud y la Nutrición de Corea (KHANES), una encuesta transversal de la salud en los hogares representativa a nivel nacional que llevó a cabo el Ministerio de Salud y Bienestar, en la cual se seleccionaron sujetos de entre civiles no internados en algún centro de salud a través de un diseño de muestreo de probabilidad de múltiples etapas estratificadas.

El presente análisis se basó en individuos de por lo menos 19 años de edad (N = 27.745 para 1998, N = 27.413 para 2001, N = 25.487 para 2005 y N = 3.335 para 2007). El análisis sobre la conducta suicida se basó en una subserie de los datos de KHANES (datos de Conciencia y Conducta de Salud) (N = 8.991 para 1998, N = 8.072 para 2001, N = 7.802 para 2005 y N = 3.335 para 2007). Todos los datos fueron ponderados para representar la estructura de la población surcoreana.

En la encuesta se obtuvo información de los consultados a través de entrevistas personales, la cual comprendió posición socioeconómica, estado de salud comunicado por los propios consultados, casos de enfermedades agudas y crónicas, conducta

relacionada con la salud (p. ej., ejercicio, tabaquismo, consumo de alcohol) y utilización de servicios de salud y gastos en salud.

Se obtuvo información sobre depresión, ideas suicidas y tentativas de suicidio a través de la autonotificación en relación a si los encuestados: a) se les había diagnosticado depresión por un médico en los últimos 12 meses («sí» frente a «no») y b) habían sentido que se querían morir alguna vez en los últimos dos meses, y c) habían tenido tentativa(s) de suicidio(s) en los últimos 12 meses («sí» frente a «no»). Se definió el ingreso como el ingreso bruto mensual promedio y dividido entre un factor de equivalencia (igual al número de miembros del hogar potenciado a 0,5), para ajustar con respecto a las diferencias en el tamaño y la composición del hogar (8,21).

Se utilizó el enfoque de índice de concentración (IC) (22,23) para medir la magnitud de las desigualdades relacionadas con los ingresos y su repercusión en la prevalencia de depresión, ideas suicidas y tentativas de suicidio (a lo que se denominó «enfermedad» para facilitar la alusión). La curva de concentración se puede representar en una gráfica con el porcentaje acumulado de la enfermedad en el eje vertical que corresponde al porcentaje acumulado de la distribución de los ingresos en el eje horizontal. El IC se define como el doble del área entre la curva de concentración y la línea de 45°, que fluctúa desde un valor mínimo de -1 hasta un máximo de +1 y ocurre cuando la enfermedad en una población entera se concentra entre o los muy pobres o los muy ricos, respectivamente. Un valor de 0 indica una igualdad completa en la prevalencia de la enfermedad independientemente del nivel de ingresos.

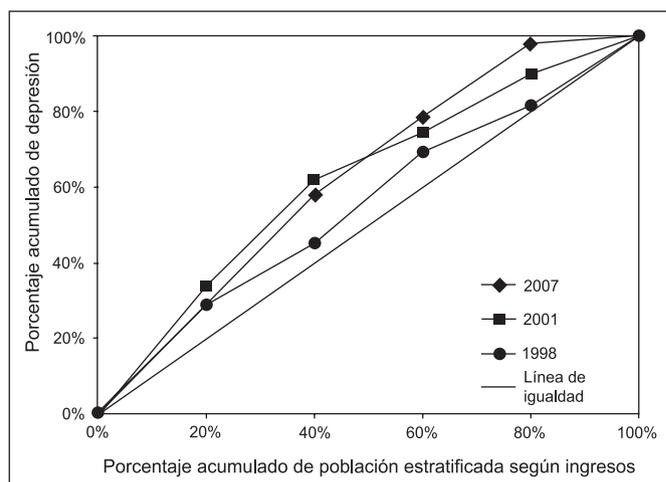
La depresión, las ideas suicidas o las tentativas de suicidio pueden correlacionarse con la edad y el género sexual, factores ambos que posiblemente tendrían una distribución desigual entre los grupos de ingresos. De ahí que en nuestro estudio también se calcularan los IC normalizados para edad y género sexual a fin de tomar en cuenta el ajuste con respecto a la repercusión de las variables demográficas como factor de confusión. La prevalencia de la enfermedad se estandarizó según edad y género sexual utilizando el método de estandarización indirecta (24). Esto se realizó «corrigiendo» la distribución efectiva de la prevalencia de la enfermedad al compararla con la distribución que se observaría si todos los individuos tuviesen la misma media de efecto del género y la edad sobre toda la población.

Además, la edad y el género sexual también se podían correlacionar con otros factores socioeconómicos como los logros educativos y el estado laboral, para lo cual no queremos normalizar (ya que el ingreso se utilizó como un sustitutivo de la posición socioeconómica general de un individuo), pero que no obstante deseamos ajustar a fin de dilucidar las repercusiones independientes de la edad y el género sexual sobre la enfermedad. Por tanto, la prevalencia de la depresión se ajustó con respecto a edad y género sexual en el nivel medio de otros factores que no generaban confusión (es decir, grado de educación, estado de empleo, grado de urbanización de la zona residencial y estado conyugal).

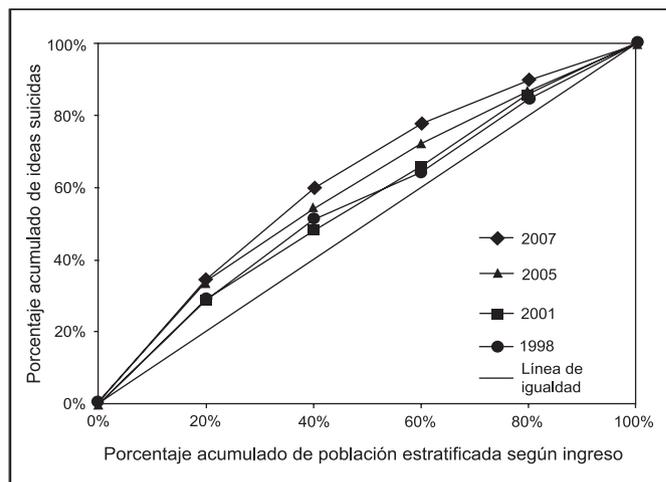
Los IC para la prevalencia (normalizada) de la enfermedad se calcularon utilizando la regresión de Newey-West (25). Todos los análisis se realizaron utilizando el programa STATA SE/10 (26).

## RESULTADOS

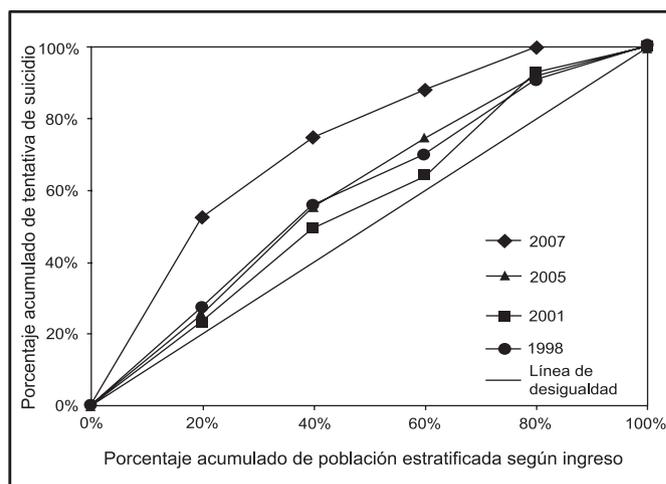
Las figuras 1 a 3 muestran las curvas de concentración para la depresión, las ideas suicidas y las tentativas de suicidio (basadas en las cuatro rondas de datos de la encuesta de los hogares (1998, 2005 y 2007). Las curvas de concentración de la gráfica



**Figura 1** Curvas de concentración para la depresión en Corea del Sur de 1998 a 2007



**Figura 2** Curvas de concentración para las ideas suicidas en Corea del Sur durante el periodo de 1998 a 2007



**Figura 3** Curvas de concentración para las tentativas de suicidio en Corea del Sur durante el periodo de 1998 a 2007

representan el porcentaje acumulado de cada entidad psicopatológica sobre el eje vertical por contraposición al porcentaje acumulado de la muestra estratificada según ingresos en el eje horizontal, comenzando con los más pobres y terminando con los más ricos. Las curvas proporcionan una indicación de la naturaleza de la desigualdad en la prevalencia de cada entidad psicopatológica en los grupos de ingreso.

Todas las curvas se encontraron por arriba de las líneas de igualdad, lo que implica que las tres entidades psicopatológicas estaban más concentradas en los grupos de menos ingresos a través de los años. La desigualdad observada era más acentuada en los años recientes, sobre todo para la tentativa de suicidio, según lo indicaba el hecho de que las curvas estaban aun más alejadas de las líneas de igualdad. En los tres casos, las curvas también por lo general tenían declives más pronunciados para el grupo con ingresos más bajos, pero los declives en los otros grupos de ingreso mostraron diferentes características a través de los años. Esto indica que los grupos de ingresos más bajos tuvieron el riesgo más alto de depresión, ideas suicidas o tentativa de suicidio, una tendencia que es persistente al paso de los años, en tanto que la repercusión de los ingresos en estos casos fue variable en función del tiempo para los otros niveles de ingreso, sobre todo en lo que respecta a la depresión. Por ejemplo, la repercusión del ingreso sobre la depresión fue mayor en el grupo de ingresos más bajo y también en el grupo de ingresos medios en 1998, aunque esto se observó sólo hasta el segundo grupo de ingreso más bajo en 2001, y en general, hasta el segundo grupo de ingreso más alto en 2007. Por otra parte, las ideas suicidas y las tentativas de suicidio mostraron curvas de gradiente de ingresos más claras en años recientes.

Como se muestra en la Tabla 1, todos los IC fueron negativos, lo que implica la existencia de desigualdades a favor de los ricos en la prevalencia de depresión, ideas suicidas y tentativa de suicidio en el curso de los años (es decir, los grupos más pobres tienen peores desenlaces). La magnitud de los IC se duplicó entre 1998 y 2007 en los tres casos, aunque mostraron una tendencia diferente en las desigualdades.

Los IC para la depresión descendieron bruscamente de -0,126 (EE: 0,068) en 1998 a -0,278 (EE: 0,068) en 2001 y se mantuvieron relativamente constantes a partir de entonces (IC y su EE en 2007: -0,287 y 0,114). El IC para las ideas suicidas descendió con el tiempo, pero su descenso fue bastante gradual: de -0,138 (EE: 0,012) en 1998 y disminuyó gradualmente a -0,250 (EE: 0,028) en 2007. En cambio, el IC para la tentativa de suicidio se incrementó de -0,221 (EE: 0,062) en 1998 a

-0,175 (EE: 0,075) en 2001 y -0,179 (EE: 0,089) en 2005, pero se desplomó a -0,400 (EE: 0,116) en 2007.

Después de normalizar las distribuciones con respecto a los componentes de edad y género sexual de la estratificación de los ingresos, se obtuvieron IC más pequeños en general (Tabla 1), lo cual indica que si todo individuo tuviese la misma media del efecto de la edad y el género sexual que toda la población, la distribución esperada de la enfermedad sería menos desigual. No obstante, los IC todavía indicaron desigualdades a favor de los ricos, lo que implica que aun tras el ajuste con respecto al efecto de la edad y el género sexual sobre los ingresos, estos últimos desempeñan un papel importante en la prevalencia de la depresión, las ideas suicidas y las tentativas de suicidio. De hecho, después de normalizar la composición demográfica de la estratificación de los ingresos mientras se ajustaba con respecto a la correlación con otros factores socioeconómicos tales como los logros educativos y el empleo, los IC se acercaron más a los no normalizados. Esto señala que la repercusión de los factores de confusión demográficos en la desigualdad relacionada con los ingresos en la prevalencia de las tres entidades psicopatológicas es bastante pequeña, en tanto que los ingresos tienen una repercusión importante, sea directa o indirecta, a través de otras variables socioeconómicas.

## DISCUSIÓN

Este estudio representa la primera tentativa de cuantificar la magnitud de la desigualdad en la salud mental relacionada con los ingresos en Corea del Sur. En el estudio también se analizó si tal desigualdad se modificaba en el periodo de 10 años subsiguientes a la gran crisis económica del país de finales de los 90. Los datos proporcionan indicios de una persistencia en las desigualdades a favor de los ricos en la depresión, las ideas suicidas y las tentativas de suicidio durante el último decenio (1998-2007). Se observó que la magnitud de las desigualdades en las tres entidades psicopatológicas se duplicaba durante este periodo, aunque mostraban diferentes tendencias. En el caso de la depresión, la desigualdad se incrementó bruscamente entre 1998 y 2001 y a partir de entonces se mantuvo relativamente estable. Así mismo, la desigualdad en la prevalencia de las ideas suicidas se incrementó con el tiempo, pero el incremento fue bastante gradual. En el caso de las tentativas de suicidio, la desigualdad disminuyó entre 1998 y 2001, pero resurgió entre 2005 y 2007.

Aunque no está claro por qué la tendencia de la desigualdad fue diferente entre la depresión y las tentativas de suicidio, una

**Tabla 1** Índice de concentración (IC) no normalizados y normalizados para la depresión en Corea del Sur durante el periodo de 1998 a 2007

		IC no estandarizado (EE)	IC normalizado (EE)	
			Sólo edad y género sexual	Edad y género + otros factores*
Depresión	1998	-0,126 (0,068)	-0,084 (0,068)	-0,093 (0,068)
	2001	-0,278 (0,068)	-0,211 (0,068)	-0,270 (0,068)
	2007	-0,287 (0,114)	-0,175 (0,113)	-0,266 (0,117)
Ideas suicidas	1998	-0,138 (0,012)	-0,120 (0,011)	-0,145 (0,012)
	2001	-0,159 (0,015)	-0,123 (0,015)	-0,156 (0,015)
	2005	-0,200 (0,015)	-0,142 (0,015)	-0,184 (0,015)
	2007	-0,250 (0,028)	-0,166 (0,027)	-0,209 (0,027)
Tentativas de suicidio	1998	-0,221 (0,062)	-0,259 (0,062)	-0,333 (0,062)
	2001	-0,175 (0,076)	-0,195 (0,072)	-0,232 (0,072)
	2005	-0,179 (0,089)	-0,227 (0,089)	-0,352 (0,089)
	2007	-0,400 (0,116)	-0,285 (0,116)	-0,390 (0,114)

\*Otros factores ajustados fueron los logros educativos, el estado laboral, la residencia en un medio urbano y el estado conyugal.

explicación podría encontrarse en la repercusión multifacética de la crisis económica que irrumpió a finales de 1997 y que se desplegó durante 1998.

Después de la crisis, la tasa de desempleo aumentó bruscamente desde menos del 3,0% en 1997 hasta un 7,0% en 1998 (27). El coeficiente de Gini, una medida de la magnitud de la desigualdad en los ingresos, también se incrementó por arriba de 0,3 en 1999 por primera vez y se incrementó a 0,325 en 2008 (28). Es posible que esta crisis fuese desencadenada por la pobreza creciente, la mayor inseguridad y las tensiones derivadas de la exclusión social, lo cual plausiblemente tendría una repercusión importante en la salud mental de los individuos, sobre todo en los grupos de más bajos ingresos. Sin embargo, su repercusión en la depresión y los actos suicidas pueden no haberse manifestado en la misma forma temporal. Es posible que el inicio de la depresión conlleve una evolución prolongada de los síntomas antes del diagnóstico clínico. Por el contrario, el surgimiento de actos de suicidio puede reflejar una respuesta aguda a la crisis. Por ejemplo, hubo un incremento de las tasas de suicidio en 1998; fue 13,6 por 100.000 de población en 1997 pero aumentó a 18,8 en 1998 y a partir de entonces cedió (12).

En un estudio se observó que las desigualdades a favor de los ricos se duplicaban en el curso de 10 años para los tres trastornos y las desigualdades también cada vez más tuvieron un gradiente de ingresos notables en los últimos años sobre todo para las tentativas del suicidio. Si bien en nuestro estudio no se evalúa la desigualdad relacionada con los ingresos en la prevalencia del suicidio a causa de la escasez de datos, tal tendencia puede ser similar a la de la tentativa del suicidio. Dados los fenómenos suicidas «epidémicos» en los tiempos actuales en Corea (29), nuestros hallazgos señalan la necesidad urgente de ampliar las políticas de protección social para las poblaciones menos privilegiadas.

Los IC en nuestro estudio indicaron que la magnitud de la desigualdad podría ser mayor para la salud mental que para la salud general. Basándose en la misma serie de datos de la encuesta KHANES que se utilizó en el presente estudio, Shin y Kim (30) informaron un IC de -0,0116 para 1998, -0,0179 para 2001 y -0,0278 para 2005 en su evaluación de la desigualdad relacionada con los ingresos en la salud general autonotificada. Si bien su estudio también demostró una desigualdad en la salud general a favor de los ricos, las magnitudes fueron notablemente más pequeñas que las observadas en nuestros análisis. Esta observación es compatible con lo comunicado en la bibliografía internacional. Mangalore et al., (31) comunicaron un IC de -0,10572 para el trastorno neurótico y -0,43936 para probable psicosis en el Reino Unido, lo que indica una mucho mayor desigualdad que la comunicada para la salud (general) autonotificada (IC = -0,0129) (22). En España, Costa-Font y Gil (18) también comunicaron una desigualdad relacionada con los ingresos en la depresión (IC = -0,1551) mayor que en la salud autonotificada (IC = -0,0066) (22).

Si bien los ingresos pueden no tener un vínculo claro con la depresión o la conducta suicida, pueden ser un sustitutivo de las condiciones socioeconómicas generales de un individuo. En otras palabras, su repercusión sobre la depresión o la conducta suicida puede comprenderse como un reflejo de vínculos complejos con innumerables factores socioeconómicos (p. ej., desempleo). Los componentes que integran la desigualdad relacionada con los ingresos serían un tema que merece más investigación.

El presente estudio tiene diversas limitaciones que cabe hacer notar en la interpretación de los hallazgos. En primer lugar,

aunque utilizamos series de datos de una encuesta representativa del país, que suelen considerarse una de las fuentes de datos más fiables en la investigación relacionada con la salud, la validez y la fiabilidad de las medidas psicométricas utilizadas en la encuesta KHANES se ha asumido implícitamente más que confirmado explícitamente. En segundo lugar, los análisis se basaron en una serie de encuestas transversales, lo que impide la inferencia causal, un problema común a todos los estudios sobre las desigualdades en la salud. No obstante, los datos transversales proporcionan algún indicio inicial en un campo en el que en la actualidad no hay una buena fuente de datos de grupos representativos para la salud mental en Corea del Sur. En tercer lugar, utilizamos datos autonotificados, lo cual puede estar sujeto tanto al sesgo de recuerdo como al sesgo de conveniencia social. Si bien el sesgo de recuerdo en la notificación de un diagnóstico formal de depresión es muy improbable, la conveniencia social puede llevar a la infranotificación a causa del estigma inherente a las enfermedades mentales. Además, el acceso a la asistencia posiblemente varía según la posición socioeconómica. Puesto que el estudio KHANES midió la «depresión diagnosticada por el médico», los individuos deprimidos de grupos de ingresos más bajos podrían haber estado no bien representados en la encuesta debido a las barreras potenciales como las dificultades económicas en la búsqueda de ayuda profesional. Por tanto, es plausible que sea mayor la desigualdad real relacionada con los ingresos en la prevalencia de la depresión.

En conclusión, nuestro estudio demostró la existencia de desigualdades importantes a favor de los ricos en la prevalencia de la depresión, las ideas suicidas y las tentativas de suicidio. Las desigualdades en cada caso se han duplicado durante los últimos 10 años, acompañadas de una desigualdad creciente en los ingresos después de la crisis económica del país que tuvo lugar a finales de los 90. Así mismo, nuestros resultados señalan que la desigualdad relacionada con los ingresos fue más acentuada en la salud mental que en la salud general. Estos hallazgos implican la necesidad de ampliar las políticas de protección social a las poblaciones vulnerables y de fortalecer la red de protección de la salud mental.

## Bibliografía

1. van Doorslaer E, Wagstaff A, Bleichrodt H et al. Income-related inequalities in health: some international comparisons. *J Health Econ* 1997;16:93-112.
2. World Health Organization. The world health report 2000. Health systems: improving performance. Geneva: World Health Organization, 2000.
3. World Health Organization. Closing the gap in a generation. Geneva: World Health Organization, 2008.
4. World Bank. Health, nutrition and population sector strategy. Washington: World Bank, 1997.
5. United Nations Development Programme. Human development report 2007/2008. New York: United Nations, 2008.
6. Ministry of Health and Welfare, Korea Institute for Health and Social Affairs. Establish of New Health Plan 2010. Seoul: Ministry of Health and Welfare, 2005.
7. Kim YM, Kim MH. Health inequalities in Korea: current conditions and implications. *Korean J Prev Med* 2007;40:431-8.
8. Khang YH, Kim HR. Socioeconomic mortality inequality in Korea: mortality follow-up of the 1998 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) data. *Korean J Prev Med* 2006;39:115-22.

9. Khang YH, Yun SC, Hwang YA et al. Changes in mortality inequality in relation to the South Korean economic crisis: use of area-based socioeconomic position. *Korean J Prev Med* 2005;38:359-65.
10. Cho MJ, Hahm BJ, Hong JP et al. The epidemiological survey of psychiatric illnesses in Korea 2006. Seoul: Ministry of Health and Welfare, 2007.
11. Korean Statistical Information Service. KOSIS data for causes of death (1983-2008). Seoul: Korean Statistical Information Service, 2009.
12. Organization for Economic Cooperation and Development. OECD health report. Paris: Organization for Economic Cooperation and Development, 2007.
13. Cho MJ, Kim JK, Jeon HJ et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-IV psychiatric disorders among Korean adults. *J Nerv Ment Dis* 2007;195:203-10.
14. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand* 2004;109(Suppl. 420):21-7.
15. Bijl RV, Ravelli A, van Zessen G. Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1998;33:587-95.
16. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:8-19.
17. Kessler RC, Berglund P, Demler O et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003;289:3095-105.
18. Costa-Font J, Gill J. Would socio-economic inequalities in depression fade away with income transfers? *Journal of Happiness Studies* 2008;9:539-58.
19. Andres AR. Determinants of self-reported mental health using the British household panel survey. *J Ment Health Policy Econ* 2004;7:99-106.
20. Wildman J. Income related inequalities in mental health in Great Britain: analysing the causes of health inequality over time. *J Health Econ* 2003;22:295-312.
21. Atkinson AB, Rainwater L, Smeeding TM. Income distribution in OECD countries: evidence from the Luxembourg income study. Paris: Organization for Economic Cooperation and Development, 1995.
22. van Doorslaer E, Koolman X. Explaining the differences in income-related health inequalities across European countries. *Health Econ* 2004;13:609-28.
23. van Doorslaer E, Koolman X, Masseria C. Equity in the delivery of inpatient care in the European Union: a pooled analysis. Rotterdam: Department of Health Policy and Management, Erasmus University, 2004.
24. van Doorslaer E, Koolman X, Jones AM. Explaining income-related inequalities in doctor utilisation in Europe. *Health Econ* 2004;13:629-47.
25. Newey WK, West KD. Automatic lag selection in covariance matrix estimation. *Review of Economic Studies* 1994;61:631-54.
26. StataCorp. Stata Statistical Software: Release 10. College Station: StataCorp LP, 2007.
27. Korean Statistical Information Service. KOSIS data for unemployment rate (1990-2008). Seoul: Korean Statistical Information Service, 2009.
28. Korean Statistical Information Service. KOSIS data for Gini coefficient (1990-2008). <http://kostat.go.kr>.
29. Kim M-H, Jung-Choi K, Jun H-J et al. Socioeconomic inequalities in suicidal ideation, parasuicides, and completed suicides in South Korea. *Soc Sci Med* 2010;70:1254-61.
30. Korean Institute for Health and Social Affairs. In-depth analyses of the Third National Health and Nutrition Examination Survey: the Health Interview and Health Behavior Survey Part. Seoul: Korean Institute for Health and Social Affairs, 2007.
31. Mangalore R, Knapp M, Jenkins R. Income-related inequality in mental health in Britain: the concentration index approach. *Psychol Med* 2007;37:1037-45.

# ¿Son la depresión atípica, el trastorno límite de la personalidad y el trastorno bipolar II manifestaciones superpuestas de una diátesis ciclotímica común?

GIULIO PERUGI<sup>1</sup>, MICHELE FORNARO<sup>2</sup>, HAGOP S. AKISKAL<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, University of Pisa, via Roma 67, Pisa, Italy

<sup>2</sup>Department of Neuroscience, Section of Psychiatry, University of Genoa, Italy

<sup>3</sup>International Mood Center, Department of Psychiatry, University of California at San Diego, La Jolla, CA, USA

*Los conceptos de depresión atípica, trastorno bipolar II y trastorno límite de la personalidad (TLP) se superponen. Analizamos las relaciones existentes entre estos conceptos y los factores temperamentales que los sustentan. Evaluamos a 107 pacientes consecutivos que cumplían los criterios del DSM-IV para el diagnóstico de episodio de depresión mayor con manifestaciones atípicas. Los que también cumplían los criterios del DSM-IV para el TLP (TLP+) tuvieron en el curso de la vida una comorbilidad de trastorno dismórfico corporal, bulimia nerviosa, trastorno narcisista, trastornos evitativo y dependiente de la personalidad y ciclotimia notablemente mayor que los que no cumplían los criterios (TLP-). Los pacientes con TLP+ también tuvieron calificaciones más altas en los apartados de la Escala de Diagnóstico de la Depresión Atípica correspondientes a reactividad afectiva, sensibilidad interpersonal, alteraciones funcionales, evitación de relaciones, otra evitación por rechazo y en los Apartados de la Lista de Cotejo de Síntomas de Hopkins correspondientes a trastornos obsesivo-compulsivo, de sensibilidad interpersonal, ansiedad, ira y hostilidad, ideas paranoides y factores de psicoticismo. El análisis de regresión logística reveló que el temperamento ciclotímico contribuye a gran parte de la relación entre la depresión atípica y el TLP, permitiendo pronosticar seis de nueve de los atributos del DSM-IV que definen a este último. La labilidad del estado de ánimo como rasgo (en los pacientes con TLP) y la sensibilidad interpersonal (en los pacientes con depresión atípica) al parecer están relacionados como parte de una matriz temperamental ciclotímica subyacente.*

**Palabras clave:** Depresión atípica, trastorno límite de la personalidad, trastorno bipolar II, temperamento ciclotímico.

(*World Psychiatry* 2011;10:45-51)

Aún no se ha estudiado bien la relación existente entre la depresión atípica, el trastorno límite de la personalidad (TLP) y el trastorno bipolar II (BP-II). Estudios previos realizados por nosotros (1,2) y otros investigadores (3-6) indican una imbricación considerable de las manifestaciones clínicas y de los rasgos crónicos de los pacientes dentro de este amplio dominio.

La categoría «depresión atípica» comprende un subgrupo considerable (7,8) de estados depresivos que se caracterizan por un estado de ánimo reactivo, un patrón de sensibilidad interpersonal constante (vulnerabilidad acentuada a sentirse lastimado por la crítica o el rechazo) y síntomas vegetativos inversos tales como aumento del apetito e hipersomnia. En su descripción original, la depresión atípica también se relacionaba invariablemente con síntomas fóbicos-ansiosos y respuesta preferente a los inhibidores de la monoaminoxidasa (9).

Se ha utilizado el concepto relacionado «disforia histeroide» (10) para describir un subgrupo de pacientes deprimidos, por lo general mujeres, cuya característica distintiva es una intolerancia extrema al rechazo personal, con una especial vulnerabilidad a la pérdida de las relaciones románticas. El estilo de vida tormentoso de estas pacientes indica un vínculo con trastornos ciclotímicos o bipolares «blandos» (11-13).

Lamentablemente, casi todos los estudios clínicos en torno a la depresión atípica excluyen el trastorno bipolar definido (9,10,14). Tal exclusión al parecer no está justificada si se toma en cuenta la observación de casos similares de formas atípicas de depresión unipolar y bipolar I (15) y las tasas más altas en los pacientes con TBP-II que en los unipolares (16). Los datos de seguimiento también muestran un desenlace bipolar frecuente en las personas con depresión atípica (15,17).

En un estudio previo (2), observamos que 32,6% de 86 pacientes con depresión mayor y con manifestaciones atípicas según el DSM-IV cumplían los criterios para una definición estricta de TBP-II y 72% cumplían nuestros criterios para el

trastorno de la gama bipolar (depresión mayor más hipomanía o temperamento ciclotímico o hipertímico). El antecedente familiar de trastorno bipolar validó estas observaciones clínicas. La comorbilidad en el curso de la vida con trastornos por ansiedad (trastorno por pánico-agorafobia, fobia social y trastorno obsesivo-compulsivo) y los trastornos de la personalidad tanto del grupo B (dramático, emocional o errático) como del grupo C (ansioso o temeroso) fue muy frecuente. Estos hallazgos indican que la «atipicidad» de la depresión está relacionada con una pérdida de la regulación temperamental afectiva, lo cual podría explicar por qué en los pacientes con depresión atípica a menudo se establecen diagnósticos de «límitrofe» (18).

En el presente informe ampliamos el tamaño de nuestra muestra lo mismo que el objetivo de nuestros análisis para comparar la evolución previa, las manifestaciones sintomáticas, los antecedentes familiares y la comorbilidad de trastornos del Eje I y el Eje II en los pacientes con depresión atípica con (TLP+) o sin (TLP-) un diagnóstico concomitante de TLP. Así mismo, a fin de caracterizar mejor estos rasgos de la personalidad de las personas con depresión atípica, evaluamos los factores temperamentales que los sustentan y los vínculos con otros trastornos de la personalidad.

## MÉTODOS

Una muestra consecutiva de 107 pacientes que cumplían los criterios del DSM-IV para episodio de depresión mayor con manifestaciones atípicas (14 hombres y 93 mujeres, media de edad 31,5 ± 8,8 años, intervalo de 16 a 55 años) se incorporó al estudio durante un periodo de tres años en el Instituto de Psiquiatría de la Universidad de Pisa. Los pacientes provenían de diversas fuentes, con proporciones iguales entre asistentes espontáneos a las consultas, remisiones por médicos generales y diversos especialistas médicos y psiquiatras. Los criterios de

exclusión fueron un antecedente de esquizofrenia en el curso de la vida u otro trastorno psicótico, síndrome mental orgánico y enfermedades médicas graves o no controladas. Todos los individuos proporcionaron consentimiento informado por escrito para participar en el estudio.

La evaluación diagnóstica de los trastornos del Eje I fue realizada mediante la Entrevista Clínica Estructurada para el DSM III-R (19) y la Entrevista Semiestructurada para la Depresión (SID, 20). La SID, elaborada como parte del Estudio de Colaboración sobre los Trastornos Afectivos de Pisa y San Diego, se ha utilizado en 2500 pacientes hasta la redacción de este documento; su fiabilidad para la evaluación diagnóstica de los pacientes y su temperamento se ha documentado en otras partes (21,22). Los datos sobre los antecedentes familiares fueron recopilados mediante los Criterios Diagnósticos para la Investigación de los Antecedentes Familiares (23). Se definieron los temperamentos por nuestros criterios operacionales comunicados en otra parte (2,24), que representan la modificación que realizó la University of Tennessee (25) a las descripciones schneiderianas (26). Se definió el temperamento ciclotímico según Akiskal (27).

Consideramos dos niveles para el diagnóstico de TBP-II basándonos respectivamente en el umbral «conservador» del DSM-IV de  $\geq 4$  días para la hipomanía y el umbral de  $\geq 2$  días integrado en la SID, que se ha validado en poblaciones clínicas y epidemiológicas considerables (28,29).

Los requisitos para el diagnóstico de depresión atípica fueron reactividad afectiva (es decir, el estado de ánimo se aviva en respuesta a sucesos positivos reales o potenciales), además de dos o más de las siguientes manifestaciones: aumento de peso importante o incremento del apetito, hipersomnia, sensación de pesadez en los brazos y las piernas (“parálisis de plomo”), patrón crónico de sensibilidad al rechazo interpersonal

(no limitado a episodios de perturbación afectiva) que produce alteraciones sociales o laborales importantes y ninguna de las características melancólicas y catatónicas durante el mismo episodio. En el diagnóstico de depresión mayor con manifestaciones atípicas logramos una fiabilidad excelente entre los evaluadores ( $\kappa = 0,94$ ).

Para el diagnóstico de trastorno dismórfico corporal (TDC) actual y en el curso de la vida, utilizamos una entrevista semiestructurada (30). Los diagnósticos de trastornos límite de la personalidad, histriónico, narcisista, evitativo, dependiente y obsesivo-compulsivo se establecieron mediante las secciones correspondientes de la Entrevista Clínica Estructurada para los trastornos de la personalidad del Eje II del DSM-IV, versión 2.0 (SCID-II, 31).

Para la evaluación de los síntomas, los psiquiatras completaron las siguientes escalas de evaluación: la Escala Diagnóstica de la Depresión Atípica (ADDS, 32), una entrevista semiestructurada concebida para determinar la existencia y la gravedad, en una escala de 1 a 6, de manifestaciones atípicas durante el episodio depresivo actual, la Escala de Hamilton para la Evaluación de la Depresión (HRSD, 33) y su forma modificada para las manifestaciones vegetativas inversas (34). Los pacientes también llenaron la Lista de Cotejo de Síntomas de Hopkins (HSCL-90, 35).

Los análisis comparativos de las características familiares, epidemiológicas, clínicas y de evolución de los subgrupos se llevaron a cabo utilizando la prueba de la t de Student para las variables dimensionales (o la prueba de la U de Mann-Whitney, cuando fue apropiado) y el análisis de la  $\chi^2$  para las variables categóricas (o la prueba exacta de Fisher, cuando fue procedente).

Se estableció un grado de significación bilateral de la  $p < 0,05$ . Para valorar el cuadro sintomático relacionado con el

**Tabla 1** Características demográficas y clínicas en pacientes con depresión atípica con (TLP+) o sin (TLP-) trastorno límite de la personalidad

	TLP+ (n = 46)	TLP- (n = 61)	t o $\beta^2$ (df = 2)	p
Género sexual (% de mujeres)	87.0	86.7	0	0.99
Edad (años, media $\pm$ DE)	30.0 $\pm$ 7.7	32.7 $\pm$ 9.4	-1.61	0.11
Edad al inicio (años, media $\pm$ DE)	22.2 $\pm$ 7.8	23.2 $\pm$ 8.2	-0.6	0.54
Edad en el primer tratamiento (años, media $\pm$ DE)	24.6 $\pm$ 8.9	26.3 $\pm$ 10	-1	0.3
Edad en la primera hospitalización (años, media $\pm$ DE)	18.2 $\pm$ 15.0	18.3 $\pm$ 17	0	0.98
Duración de episodio actual (meses, media $\pm$ DE)	7.3 $\pm$ 7.3	14.0 $\pm$ 17.8	-2.41	0.02
Duración de la enfermedad (años, media $\pm$ DE)	7.7 $\pm$ 6.0	9.5 $\pm$ 7.6	-1.28	0.2
Número de episodios depresivos previos (media $\pm$ DE)	3.3 $\pm$ 2.8	4.0 $\pm$ 4.0	-1.02	0.32
Número de hospitalizaciones (media $\pm$ DE)	1.1 $\pm$ 1.8	1.5 $\pm$ 2.8	-0.82	0.42
Síntomas residuales (interepisódicos) (%)	84.4	77.6	0.76	0.4
Número de tentativas de suicidio en el curso de la vida (media $\pm$ DE)	1.1 $\pm$ 1.6	0.9 $\pm$ 1.9	0.38	0.7
Tentativas de suicidio en el episodio actual (%)	32.6	15 $\pm$ 24.6	0.84	0.04
Antecedente familiar en familiares de primer grado (%)				
Depresión mayor	52.2	50.8	0.06	0.8
Trastorno bipolar	10.9	9.9	0.22	0.73
Trastorno por pánico y agorafobia	8.7	16.4	1.37	0.24
Trastorno obsesivo-compulsivo	4.3	5.0	0.55	0.46
Trastorno por ansiedad generalizada	4.3	0	2.7	0.1
Trastornos de la conducta alimentaria	4.3	4.9	0.08	0.77
Alcoholismo	2.2	5.0	0.55	0.46
Toxicomanía	4.3	0	2.70	0.1

**Tabla 2** Distribución del diagnóstico y comorbilidad con trastornos del Eje I y el Eje II en pacientes con (TLP+) o sin (TLP-) trastorno límite de la personalidad

	TLP+ (n = 46)	TLP- (n = 61)	$\beta^2$ (df = 2)	p
<i>Tipos depresivos (%)</i>				
Bipolar I	2.2	0	1.34	0.2
Bipolar II	26.1	21.3	0.33	0.6
Bipolar III (hipomanía farmacológica)	6.2	8.2	0.15	0.7
Bipolar no especificado (temperamentos ciclotímico/hipertímico)	50.0	42.6	0.57	0.4
Gama bipolar (total)	84.8	72.1	3.62	0.06
Trastorno depresivo mayor, recidivante	8.7	24.6	4.54	0.03
Trastorno depresivo mayor, un solo episodio	4.4	3.3	0.83	0.8
<i>Trastornos por ansiedad (%)</i>				
Trastorno por pánico	23.9	16.4	0.94	0.3
Trastorno por pánico con agorafobia	50.0	42.6	0.58	0.4
Trastorno obsesivo-compulsivo	17.3	18.0	0.01	0.9
Fobia social	9 (19.6)	18 (29.5)	1.37	0.2
Trastorno por ansiedad generalizada	4 (8.7)	4 (6.6)	0.17	0.7
<i>Otros trastornos del eje I (%)</i>				
Trastorno dismórfico corporal	55.8	36.1	3.99	0.05
Anorexia nerviosa	0	1.7	0.76	0.3
Bulimia nerviosa	26.1	9.8	4.95	0.03
Trastornos relacionados con el alcohol	13.0	4.9	2.25	0.1
Trastornos relacionados con drogas	15.2	13.1	0.10	0.8
<i>Trastornos del eje II (%)</i>				
Histriónico	33.3	19.7	2.55	0.1
Narcisista	31.1	9.8	7.66	0.006
Obsesivo-compulsivo	34.8	29.5	1.29	0.6
Dependiente	63.0	34.4	8.63	0.003
Evitativo	73.3	52.5	4.76	0.03
<i>Temperamentos afectivos (%)</i>				
Depresivo	17.4	27.9	0.23	0.2
Hipertímico	8.7	21.3	1.37	0.08
Ciclotímico	58.7	27.9	11.72	0.001

TLP, se llevó a cabo una serie de análisis multifactoriales de la varianza con los puntajes de los apartados de la ADDS, los puntajes de factores y totales de la HRSD, los puntajes de los apartados para las manifestaciones vegetativas inversas de la HRSD y los puntajes de factores de la HSCL-90 como variables dependientes y el diagnóstico de TLP como una variable de clase independiente. Por último, llevamos a cabo un análisis de la potencia explicativa de los temperamentos afectivos y los trastornos de la personalidad (factores pronósticos) utilizando un procedimiento de regresión logística gradual retrógrada normal para el diagnóstico y cada criterio del TLP.

## RESULTADOS

La tasa de trastornos bipolares definidos (bipolares I y II) en toda la muestra fue del 24,3% (n = 26); la hipomanía farmacológica aumentó esta frecuencia a un 31,8%. La ampliación de la gama bipolar para incluir depresiones mayores relacionadas con los temperamentos hipertímico o ciclotímico (que en los esquemas del DSM-IV podrían incluirse bajo trastorno bipolar no especificado) dieron un resultado de 77,6% (n = 83).

La comparación entre los pacientes con TLP+ y TLP- no mostró diferencias significativas en la distribución por género sexual, la edad índice, la edad de inicio del trastorno afectivo, la edad en el primer tratamiento, edad en la primera hospitalización, número de episodios de depresión previos, número de hospitalizaciones, presentación de síntomas residuales, factores estresantes y antecedentes de tentativas de suicidio en el curso de la vida o actual (Tabla 1).

Los dos grupos también mostraron tasas similares de antecedentes familiares para los trastornos del estado de ánimo, por ansiedad y de la conducta alimentaria así como alcoholismo y toxicomanía. Únicamente la duración del episodio actual (más breve en el TLP+) y la tasa de tentativas de suicidio (más alta en el TLP+, en parte definitoria) permitieron distinguir los dos grupos.

Por lo que respecta a la distribución diagnóstica de los trastornos del Eje I (Tabla 2), nuestros datos no revelaron diferencias significativas entre TLP+ y TLP-, con la excepción de la depresión mayor recidivante no bipolar, que estuvo más representada en el TLP-. Cabe hacer notar que la bipolaridad, se define en forma estrecha o amplia, no distinguió los dos grupos.

En relación con la comorbilidad de trastornos por ansiedad en el curso de la vida (también mostrada en la Tabla 2), el trastorno por pánico y la agorafobia fueron más frecuentes en los dos grupos; el trastorno obsesivo-compulsivo, la fobia social y la ansiedad generalizada tuvieron menos frecuencia, pero también sus tasas fueron similares en los pacientes con TLP+ y TLP-.

El trastorno dismórfico corporal y la bulimia nerviosa se presentaron con más frecuencia en el TLP+ que en el TLP-, en tanto que la toxicomanía y los trastornos relacionados con el alcohol tuvieron una representación igual en los dos grupos. Los trastornos de la personalidad que corresponden a los agrupamientos de ansiedad y dramatismo fueron muy representativos en los dos grupos. Los trastornos narcisista, dependiente y evitativo de la personalidad fueron notablemente más frecuentes en los pacientes con TLP+ que TLP-. De los temperamentos afectivos, la disposición ciclotímica fue notablemente más frecuente en el grupo con TLP+.

**Tabla 3** Manifestaciones sintomáticas en pacientes con (TLP+) o sin (TLP-) y trastorno límite de la personalidad

	TLP+ (n = 46)	TLP- (n = 61)	Valor de la t	p
<i>Escala diagnóstica de depresión atípica (media ± DE)</i>				
Reactividad habitual	53.3±25.5	44.4±18.3	2.09	0.04
Reactividad máxima	70.2±15.8)	65.1±12.1	1.90	0.06
Sensibilidad interpersonal	4.8±0.9	4.5±0.9	1.86	0.07
Cualidad de las relaciones	4.3±1.0	3.5±0.8	2.05	0.04
Alteración funcional	4.3±1.0	3.9±0.8	2.51	0.01
Evitación de las relaciones	3.9±1.0	3.5±1.1	2.02	0.05
Otra evitación por rechazo	4.0±1.2	3.6±1.1	2.07	0.04
Pesadez en los brazos y las piernas	4.6±1.2	4.2±1.3	1.72	0.09
Incremento del apetito	3.2±1.8	3.5±1.6	-0.86	0.4
Incremento de la ingesta de alimento	3.1±1.8	3.3±1.6	-0.84	0.4
Aumento de peso	2.4±1.6	2.8±1.4	-1.51	0.1
Aumento del apetito con aumento de peso	2.3±2.0	2.5±2.0	-0.82	0.4
Hipersomnia	3.5±3.1	2.9±2.8	1.06	0.3
<i>Factores de la Escala de Evaluación de Hamilton (media ± DE)</i>				
Ansiedad -somatización	0.9±0.3	0.9±0.4	-0.003	0.99
Peso	0.2±0.5	0.1±0.3	1.48	0.1
Alteraciones cognitivas	1.0±0.5	0.8±0.4	2.04	0.04
Variaciones diurnas	1.2±0.7	1.0±0.7	1.63	0.1
Retraído	1.4±0.4	1.3±0.5	1.60	0.1
Trastornos de sueño	0.5±0.5	0.5±0.5	-0.02	0.98
Total	21.2±5.2	18.8±6.2	2.05	0.04
<i>Escala de Hamilton para los síntomas inversos (media ± DE)</i>				
Falta de energía	2.9±0.8	2.9±0.9	0.15	0.9
Aislamiento social	1.7±1.0	1.8±1.1	-0.67	0.5
Incremento del apetito	1.4±1.2	1.5±1.1	-0.28	0.8
Incremento de la ingesta de alimento	1.3±1.2	1.5±1.1	-0.55	0.6
Avidez por hidratos de carbono	1.5±1.2	1.6±1.1	-0.42	0.7
Aumento de peso	0.7±0.8	0.9±0.8	-1.60	0.1
Hipersomnia	1.9±1.7	1.5±1.5	1.30	0.2
<i>Lista de Cotejo de Síntomas de Hopkins-90 (media ± DE)</i>				
Somatización	1.7±0.9	1.4±0.8	1.5	0.15
Obsesivo-compulsivo	2.1±0.9	1.9±1.0	1.9	0.1
Sensibilidad interpersonal	1.9±1.0	1.5±0.9	2.3	0.02
Depresión	2.4±0.9	2.1±0.9	1.2	0.25
Ansiedad	2.0±1.0	1.5±0.9	2.5	0.01
Ira -hostilidad	1.7±1.0	0.9±0.7	4.0	0.0001
Ansiedad fóbica	1.3±1.0	1.0±0.7	1.7	0.09
Ideas paranoides	1.9±1.0	1.4±0.9	2.9	0.005
Psicoticismo	1.4±0.8	1.0±0.7	2.5	0.01

En los análisis multifactoriales de la varianza, los pacientes con TLP+ y TLP- mostraron diferencias con respecto a los puntajes en los apartados de la ADDS ( $F = 2,23$ ,  $df = 12/94$ ,  $p = 0,016$ ) y los puntajes de factores de la HRCL-90 ( $F = 2,51$ ;  $df = 9/97$ ;  $p = 0,013$ ), pero no en relación con los puntajes de factores y totales en la HRSD y los puntajes de apartados para las manifestaciones vegetativas inversas en la HRSD. Los análisis unifactoriales subsiguientes confirmaron que los pacientes con TLP+ tenían puntajes notablemente más elevados en los apartados en la ADDS que abarcaban reactividad del estado de ánimo, sensibilidad interpersonal, alteraciones funcionales, evitación de las relaciones y otra evitación de rechazo, así como en los factores obsesivos-compulsivos, de sensibilidad interpersonal, ansiedad, hostilidad por ira, ideas paranoides y psicoticismo en la HCL-90 (Tabla 3).

En la regresión logística gradual retrógrada normal, el temperamento ciclotímico y los trastornos dependientes, evitativo y narcisista de la personalidad fueron factores pronósticos para el TLP (Tabla 4). Entre los pacientes con TLP+, el temperamento ciclotímico contribuyó en grado notable a seis de los nueve criterios del DSM: los esfuerzos por evitar el abandono real o ima-

ginado, las relaciones interpersonales inestables e intensas, las alteraciones de la identidad, la impulsividad, la conducta suicida recidivante o la conducta automutilante, la inestabilidad afectiva y la reactividad intensa del estado de ánimo.

El trastorno de la personalidad por dependencia fue una variable significativa para los esfuerzos por evitar el abandono real o imaginado; la personalidad evitativa para las relaciones interpersonales inestables e intensas y para los trastornos de la identidad; la personalidad histriónica para las relaciones interpersonales inestables e intensas y para la inestabilidad afectiva y la reactividad intensa del estado de ánimo; y la personalidad narcisista para la impulsividad.

## DISCUSIÓN

Ampliando nuestros hallazgos previos (2) en una muestra mucho más extensa, en el presente estudio observamos que al adoptar los «criterios estrechos» basados en el DSM-IV, 24% de los pacientes con depresión atípica podían clasificarse como bipolares. Utilizando criterios más amplios, podría considerarse que 78% correspondían a la gama del trastorno bipolar

**Tabla 4** Oportunidades relativas e intervalos de confianza para el diagnóstico y criterios de trastorno límite de la personalidad según el DSM-IV

	Temperamentos afectivos			Trastornos de la personalidad				
	Hipertímicos	Depresivo	Ciclotímico	Dependiente	Evitativo	Histriónico	Narcisista	Obsesivo-compulsivo
Trastorno límite de la personalidad*****			2.02 (1.6-2.5)	1.50 (1.1-1.9)	1.62 (1.1-2.1)			1.81 (1.2-2.4)
Esfuerzos para evitar el abandono real o imaginado*****			1.64 (1.2-2.1)	2.17 (1.8-2.6)				
Relaciones interpersonales e intensas*****			2.66 (2.2-3.2)		1.94 (1.4-2.4)	3.83 (3.1-4.5)		
Trastorno de la identidad***			1.74 (1.3-2.2)		1.66 (1.2-2.1)			
Impulsividad*****			2.23 (1.8-2.6)				1.75 (1.2-2.3)	
Conducta suicida recidivante o conducta automutilante			1.67 (1.3-2.1)					
Inestabilidad afectiva, reactividad intensa del estado de ánimo*****			1.67 (1.2-2.1)			2.06 (1.4-2.7)		
Sentimientos crónicos de vaciedad**								
Ira intensa inapropiada o dificultad para controlar la ira								
Ideas paranoides relacionadas con estrés, transitorias o síntomas de disociación graves								

\*p < 0,01; \*\*p < 0,007; \*\*\*p < 0,003; \*\*\*\*p < 0,002; \*\*\*\*\*p < 0,0001

«blando». El último incluyó depresiones con antecedentes de hipomanía de menos de cuatro días de duración e hipomanía relacionada con antidepresivos, así como episodios depresivos originados en temperamentos ciclotímicos e hipertímicos más allá de los umbrales para el TBP-II en los esquemas del DSM-IV. No somos el único equipo de investigación que notifica tasas elevadas de trastornos de la gama bipolar en los pacientes con depresión atípica (16,36,37).

En nuestra muestra, 43% de los pacientes con depresión atípica cumplieron los criterios del DSM-IV para el TLP. Sin embargo, este no fue el trastorno del Eje II más frecuente: los trastornos evitativo y dependiente de la personalidad, probablemente relacionados con la existencia de sensibilidad interpersonal y ansiedad de separación, fueron incluso más frecuentes.

Los pacientes con TLP+, en comparación con aquellos con TLP-, se caracterizaron por una tasa más alta de comorbilidad con los trastornos del Eje II de los agrupamientos ansioso y dramático, sobre todo los trastornos narcisista, evitativo y de la personalidad por dependencia. Sin embargo, la relación fue más significativa con el temperamento ciclotímico. Estos hallazgos respaldan la observación de que las manifestaciones caracterológicas limítrofes están relacionadas con la inestabilidad afectiva del tipo ciclotímico (4,6,12).

Según la regresión logística, la presentación de atributos ciclotímicos explica la mayor parte de la relación entre la depresión atípica y el TLP, lo que comprende evitación de abandono, relaciones inestables, trastornos de la identidad, impulsividad, conducta autonociva, irritabilidad y reactividad afectiva. Los rasgos evitativo y dependiente, más relacionados con las actitudes fóbicas-ansiosas, también parecen ser relevantes para el diagnóstico de TLP, lo mismo que para pronosticar varios criterios del TLP, tales como relaciones interpersonales inesta-

bles e intensas, trastorno de la identidad y esfuerzos por evitar el abandono real o imaginado. La personalidad narcisista al parecer está relacionada con la impulsividad, en tanto que la personalidad histriónica explica las relaciones interpersonales inestables e intensas, la inestabilidad afectiva y la reactividad afectiva notable. En un estudio reciente, se demostró que los síntomas de hipomanía pronosticaban un incremento de las manifestaciones narcisistas e histriónicas de la personalidad en adultos jóvenes suicidas: no está claro si «los síntomas afectivos podrían repercutir en la personalidad» («hipótesis de la cicatriz» o viceversa (38).

Según Henry et al (39), el TLP y el TBPII se caracterizan por diferentes tipos de labilidad afectiva, a saber: variaciones desde la ira y la ansiedad hasta la euforia se relacionan con TLP, en tanto que las variaciones de la eutimia a la depresión y el júbilo y viceversa son características de los individuos con TBP-II.

En estos pacientes, la labilidad afectiva, la hostilidad y los rasgos de ansiedad-evitación-sensibilidad al parecer están relacionados dentro de una matriz temperamental ciclotímica. Otros autores interpretaron la inestabilidad afectiva del TLP como una forma de ciclos ultra rápidos prolongados con rápidas oscilaciones del estado de ánimo (40), lo que se parece mucho a la descripción característica de la ciclotimia (1).

En un tono más hipotético, proponemos que la disposición ciclotímica podría representar el núcleo mediador característico en este patrón complejo de trastornos del estado de ánimo, por ansiedad e impulsividad. Los síntomas de ansiedad y sensibilidad y el comportamiento hostil-impulsivo-adictivo, más que considerarse como trastornos concomitantes independientes, podrían representar manifestaciones centrales de tal diátesis ciclotímica (41,42), lo cual en gran parte está señalado por un rasgo familiar común (43,44). Zanarini et al (45) han comunicado la presentación concomitante de trastornos afectivos, por

ansiedad e impulsividad y el TLP en una amplia población de pacientes internos con trastornos de la personalidad graves y en un seguimiento prospectivo subsiguiente a más de seis años (46). En tiempos más recientes se observó un patrón de comorbilidad compleja del Eje 1 que comprende trastornos del afecto (trastornos afectivos y por ansiedad) y de los impulsos (toxicomanía y trastornos de la conducta alimentaria) en el curso de la vida, los cuales tenían un valor diagnóstico de un resultado positivo de gran potencia para el TLP (47). Lamentablemente, estos autores no evaluaron los trastornos ciclotímicos y otros de la gama bipolar con medidas específicas. Esta es una omisión frecuente entre los investigadores del «trastorno límite» que posiblemente esté basada en un principio del DSM-IV. Según este manual, la «labilidad del estado de ánimo» distingue al TLP del TBP-II. Sin embargo, esto puede cuestionarse, pues en una amplia muestra de pacientes con depresión mayor evaluada en forma prospectiva en el estudio de colaboración del *National Institute of Mental Health* sobre la depresión, la labilidad afectiva fue el factor pronóstico más específico del desenlace del TBP-II (48).

Ciertamente se necesitan estudios prospectivos con más refinamiento metodológico para esclarecer la relación de las variables temperamentales y de desarrollo putativas con las características afectivas complejas que hemos descrito. Sin embargo, una evaluación adecuada de la bipolaridad «blanda» en los pacientes con depresión límite-atípica (50) es en extremo importante para protegerlos de las oscilaciones o ciclos rápidos provocados por los antidepresivos y volverlos más accesibles a los métodos farmacológicos y psicológicos enfocados en las oscilaciones afectivas bruscas y la consiguiente conducta impulsiva, hostil y agresiva.

## Bibliografía

- Akiskal HS. Subaffective disorders: dysthymic, cyclothymic and bipolar II disorders in the "borderline" realm. *Psychiatr Clin North Am* 1981;4:25-46.
- Perugi G, Akiskal HS, Lattanzi L et al. The high prevalence of "soft" bipolar (II) features in atypical depression. *Compr Psychiatry* 1998;39:63-71.
- Himmelhoch JM, Thase ME (eds). *The vagaries of the concept of atypical depression*. New York: Plenum, 1989.
- Levitt AJ, Joffe RT, Ennis J et al. The prevalence of cyclothymia in borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 1990;51:335-9.
- Benazzi F. Prevalence of bipolar II disorder in atypical depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999;249:62-5.
- Deltito J, Martin L, Riefkohl J et al. Do patients with borderline personality disorder belong to the bipolar spectrum? *J Affect Disord* 2001;67:221-8.
- West ED, Dally PJ. Effects of iproniazid in depressive syndromes. *BMJ* 1959;1:1491-4.
- Davidson JR, Miller RD, Turnbull CD et al. Atypical depression. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:527-34.
- Quitkin FM, Stewart JW, McGrath PJ et al. Phenelzine versus imipramine in the treatment of probable atypical depression: defining syndrome boundaries of selective MAOI responders. *Am J Psychiatry* 1988;145:306-11.
- Liebowitz MR, Klein DF. Interrelationship of hysteroid dysphoria and borderline personality disorder. *Psychiatr Clin North Am* 1981;4:67-87.
- Dunner DL, Gershon ES, Goodwin FK. Heritable factors in the severity of affective illness. *Biol Psychiatry* 1976;11:31-42.
- Akiskal HS, Djenderedjian AM, Rosenthal RH et al. Cyclothymic disorder: validating criteria for inclusion in the bipolar affective group. *Am J Psychiatry* 1977;134:1227-33.
- Himmelhoch JM, Thase ME, Mallinger AG et al. Tranylcypromine versus imipramine in anergic bipolar depression. *Am J Psychiatry* 1991;148:910-6.
- Posternak MA, Zimmerman M. Partial validation of the atypical features subtype of major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:70-6.
- Robertson HA, Lam RW, Stewart JN et al. Atypical depressive symptoms and clusters in unipolar and bipolar depression. *Acta Psychiatr Scand* 1996;94:421-7.
- Benazzi F. Atypical depression in private practice depressed outpatients: a 203-case study. *Compr Psychiatry* 1999;40:80-3.
- Zubieta JK, Pande AC, Demitrack MA. Two year follow-up of atypical depression. *J Psychiatr Res* 1999;33:23-9.
- Akiskal HS, Chen SE, Davis GC et al. Borderline: an adjective in search of a noun. *J Clin Psychiatry* 1985;46:41-8.
- Spitzer RL, Williams JB, Gibbon M et al. The structured clinical interview for DSM-III-R (SCID). I: History, rationale, and description. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:624-9.
- Cassano GB, Akiskal HS, Musetti L et al. Psychopathology, temperament, and past course in primary major depressions. 2. Toward a redefinition of bipolarity with a new semistructured interview for depression. *Psychopathology* 1989;22:278-88.
- Perugi G, Musetti L, Simonini E et al. Gender-mediated clinical features of depressive illness. The importance of temperamental differences. *Br J Psychiatry* 1990;157:835-41.
- Perugi G, Akiskal HS, Micheli C et al. Clinical subtypes of bipolar mixed states: validating a broader European definition in 143 cases. *J Affect Disord* 1997;43:169-80.
- Andreasen NC, Endicott J, Spitzer RL et al. The family history method using diagnostic criteria. Reliability and validity. *Arch Gen Psychiatry* 1977;34:1229-35.
- Perugi G, Toni C, Travierso MC et al. The role of cyclothymia in atypical depression: toward a data-based reconceptualization of the borderline-bipolar II connection. *J Affect Disord* 2003;73:87-98.
- Akiskal HS, Mallya G. Criteria for the "soft" bipolar spectrum: treatment implications. *Psychopharmacol Bull* 1987;23:68-73.
- Schneider K. *Psychopathic personalities*. London: Cassell, 1958.
- Akiskal HS. New insights into the nature and heterogeneity of mood disorders. *J Clin Psychiatry* 1989;50(Suppl.):6-10.
- Benazzi F. Is 4 days the minimum duration of hypomania in bipolar II disorder? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001;251:32-4.
- Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J et al. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord* 2000;59(Suppl. 1):S5-30.
- Perugi G, Giannotti D, Di Vaio S et al. Fluvoxamine in the treatment of body dysmorphic disorder (dysmorphophobia). *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11:247-54.
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M et al (eds). *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Personality Disorders (SCID-I/P)*. Version 2.0. New York: Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute, 1994.
- Stewart JW, McGrath PJ, Rabkin JG et al. Atypical depression. A valid clinical entity? *Psychiatr Clin North Am* 1993;16:479-95.
- Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967;6:278-96.

34. Wallach JD. A connection between bulimia and depression? *Am J Psychiatry* 1986;143:390-1.
35. Derogatis LR, Lipman RS, Covi L. SCL-90: an outpatient psychiatric rating scale – preliminary report. *Psychopharmacol Bull* 1973;9:13-28.
36. Ebert D, Barocka A. The early course of atypical depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1991;241:131-2.
37. Ghaemi SN, Ko JY, Goodwin FK. “Cade’s disease” and beyond: misdiagnosis, antidepressant use, and a proposed definition for bipolar spectrum disorder. *Can J Psychiatry* 2002;47:125-34.
38. Shahar G, Scotti MA, Rudd MD et al. Hypomanic symptoms predict an increase in narcissistic and histrionic personality disorder features in suicidal young adults. *Depress Anxiety* 2008;25:892-8.
39. Henry C, Mitropoulou V, New AS et al. Affective instability and impulsivity in borderline personality and bipolar II disorders: similarities and differences. *J Psychiatr Res* 2001;35:307-12.
40. Mackinnon DF, Pies R. Affective instability as rapid cycling: theoretical and clinical implications for borderline personality and bipolar spectrum disorders. *Bipolar Disord* 2006;8:1-14.
41. Perugi G, Akiskal HS. The soft bipolar spectrum redefined: focus on the cyclothymic, anxious-sensitive, impulse-dyscontrol, and binge-eating connection in bipolar II and related conditions. *Psychiatr Clin North Am* 2002;25:713-37.
42. McElroy SL, Kotwal R, Keck PE, Jr. et al. Comorbidity of bipolar and eating disorders: distinct or related disorders with shared dysregulations? *J Affect Disord* 2005;86:107-27.
43. Zanarini MC, Barison LK, Frankenburg FR et al. Family history study of the familial coaggregation of borderline personality disorder with axis I and nonborderline dramatic cluster axis II disorders. *J Pers Disord* 2009;23:357-69.
44. Evans LM, Akiskal HS, Greenwood TA et al. Suggestive linkage of a chromosomal locus on 18p11 to cyclothymic temperament in bipolar disorder families. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008;147:326-32.
45. Zanarini MC, Frankenburg FR, Dubo ED et al. Axis I comorbidity of borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 1998;155:1733-9.
46. Zanarini MC, Frankenburg FR, Hennen J et al. Axis I comorbidity in patients with borderline personality disorder: 6-year follow-up and prediction of time to remission. *Am J Psychiatry* 2004;161:2108-14.
47. Grant BF, Chou SP, Goldstein RB et al. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV borderline personality disorder: results from the Wave 2 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry* 2008;69:533-45.
48. Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ et al. Switching from ‘unipolar’ to bipolar II. An 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:114-23.
49. Akiskal HS. Demystifying borderline personality: critique of the concept and unorthodox reflections on its natural kinship with the bipolar spectrum. *Acta Psychiatr Scand* 2004;110:401-7.

# Enfermedades físicas en pacientes con trastornos mentales graves. 1. Prevalencia, repercusión de los medicamentos y discrepancias en la asistencia sanitaria

MARC DE HERT<sup>1</sup>, CHRISTOPH U. CORRELL<sup>2</sup>, JULIO BOBES<sup>3</sup>, MARCELO CETKOVICH-BAKMAS<sup>4</sup>, DAN COHEN<sup>5</sup>, ITSUO ASAI<sup>6</sup>, JOHAN DETRAUX<sup>1</sup>, SHIV GAUTAM<sup>7</sup>, HANS-JURGEN MÖLLER<sup>8</sup>, DAVID M. NDETEI<sup>9</sup>, JOHN W. NEWCOMER<sup>10</sup>, RICHARD UWAKWE<sup>11</sup>, STEFAN LEUCHT<sup>12</sup>

<sup>1</sup>University Psychiatric Center, Catholic University Leuven, Leuvensesteenweg 517, 3070 Kortenberg, Belgium; <sup>2</sup>Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY, USA; <sup>3</sup>Department of Medicine - Psychiatry, University of Oviedo-CIBERSAM, Spain; <sup>4</sup>Department of Psychiatry, Institute of Cognitive Neurology, and Department of Psychiatry, Institute of Neurosciences, Favaloro University Hospital, Buenos Aires, Argentina; <sup>5</sup>Department of Epidemiology, University of Groningen, The Netherlands; <sup>6</sup>Japanese Society of Transcultural Psychiatry; <sup>7</sup>Psychiatric Centre, Medical College, Jaipur, India; <sup>8</sup>Department of Psychiatry, University of Munich, Germany; <sup>9</sup>University of Nairobi and Africa Mental Health Foundation, Nairobi, Kenya; <sup>10</sup>Department of Psychiatry, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, USA; <sup>11</sup>Faculty of Medicine, Nnamdi Azikiwe University, Nnewi Campus, Nigeria; <sup>12</sup>Department of Psychiatry and Psychotherapy, Technische Universität München, Munich, Germany

*La vida de las personas con enfermedades mentales graves (EMG) es más breve comparada con la de la población general. Esta mortalidad excesiva se debe principalmente a las enfermedades orgánicas. Informamos las tasas de prevalencia de diferentes enfermedades orgánicas y también opciones de estilo de vida individual importantes, efectos secundarios del tratamiento psicoactivo y discrepancias en el acceso a la asistencia sanitaria, utilización y prestación de servicios que contribuyen a estos desenlaces desfavorables en la salud física. Realizamos una búsqueda en MEDLINE (1966 a agosto de 2010) combinando los términos MeSH de esquizofrenia, trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor con los diferentes términos MeSH de las categorías de enfermedades orgánicas generales para seleccionar los análisis pertinentes y los estudios relevantes adicionales a través de las referencias cruzadas, a fin de identificar las cifras de prevalencia y los factores que contribuyen a las tasas excesivas de morbilidad y mortalidad. En comparación con la población general, las enfermedades nutricionales y metabólicas, cardiovasculares, enfermedades virales, respiratorias, musculoesqueléticas y estomatognáticas, así como disfunción sexual, complicaciones del embarazo y posiblemente neoplasias malignas relacionadas con la obesidad, tienen más prevalencia en las personas con EMG. Al parecer el estilo de vida al igual que los factores específicos del tratamiento constituyen gran parte del incremento del riesgo para casi todas estas enfermedades orgánicas. Es más, hay suficientes indicios de que las personas con EMG tienen menos posibilidades de recibir grados de asistencia normales para la mayor parte de estas enfermedades. Los factores relacionados con el estilo de vida, relativamente fáciles de cuantificar, apenas se toman en cuenta en la detección sistemática. Las pruebas iniciales de múltiples variables físicas importantes no se llevan a cabo con la frecuencia debida. Además de los factores relacionados con el estilo de vida que son modificables y los efectos secundarios de los psicofármacos, aún no ha mejorado el acceso a la asistencia sanitaria y la calidad de la misma para las personas con enfermedades mentales graves.*

**Palabras clave:** Enfermedades orgánicas, enfermedades mentales graves, trastorno bipolar, depresión, esquizofrenia, psicofármacos, discrepancias en la asistencia sanitaria.

(World Psychiatry 2011;10:52-77)

Diversos análisis y estudios han demostrado que las personas con enfermedades mentales graves (EMG), entre ellas, esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno esquizoafectivo y trastorno depresivo mayor, tienen tasas excesivas de mortalidad, de dos o tres tantos mayores que las de la población general (1-21). Esta brecha de mortalidad, que se traduce en una esperanza de vida de 13 a 30 años más breve en los pacientes con EMG (4,5,22-27), se ha ampliado en los últimos decenios (11,28-30), incluso en países en los que en general se reconoce que es satisfactoria la calidad del sistema de asistencia sanitaria (11). Casi un 60% de esta mortalidad excesiva se debe a enfermedades orgánicas (27,31).

Las personas con EMG son propensas a muchos problemas de salud física diferentes (Tabla 1). Aunque estas enfermedades también son frecuentes en la población general, su repercusión en las personas con EMG es notablemente más importante (31,32).

Si bien muchos factores contribuyen a la salud física deficiente de las personas con EMG (33), el incremento de la morbilidad y la mortalidad que se observa en esta población se debe en gran parte a una mayor prevalencia de factores de riesgo modificables, muchos de los cuales están relacionados con opciones de estilo de vida individuales (31). Sin embargo, esta no es toda la historia. Al parecer el bienestar orgánico de las

personas con enfermedades mentales (graves) se ha descuidado bastante durante decenios (15) y todavía continúa así en la actualidad (7,34-39,40,41). Cada vez hay más pruebas de que las discrepancias no sólo en el acceso a la asistencia sanitaria y su utilización, sino también en la prestación de cuidados para la salud contribuyen a estos desenlaces desfavorables en la salud física (33-39). Una confluencia de factores relacionados con los pacientes, los prestadores de servicios y el sistema han creado una situación en la que el acceso a la asistencia sanitaria y la calidad de esta son problemáticos para las personas con EMG (31). Esto no es del todo sorprendente pues en la actualidad nos hallamos en una situación en la cual las brechas en el acceso a la asistencia sanitaria, tanto en un mismo país como en diversos países, son mayores que en ninguna época de la historia reciente (42). Por tanto, este problema creciente de trastornos médicos concomitantes y muerte prematura de las personas con EMG necesita de acciones urgentes.

En este artículo se resalta la prevalencia de los problemas de salud orgánica en personas con EMG. Así mismo, se evalúan los factores contribuyentes que repercuten en la salud física de estas personas, tales como psicofármacos (antipsicóticos, anti-depresivos y estabilizadores afectivos), opciones de estilo de vida individuales (p. ej., tabaquismo, dieta, ejercicio), síntomas

psiquiátricos, así como discrepancias en la asistencia sanitaria. Este es un análisis selectivo más que sistemático de los datos clínicos disponibles sobre los problemas de salud física en personas con EMG, pues no incluimos todas las enfermedades orgánicas, no realizamos una búsqueda en MEDLINE (1966 a agosto de 2010) de datos epidemiológicos, de morbilidad y mortalidad sobre la interrelación existente entre las enfermedades orgánicas y la esquizofrenia, el trastorno bipolar y el trastorno depresivo mayor. Combinamos los términos MeSH de estos trastornos psiquiátricos con los diferentes términos MeSH en las categorías importantes de enfermedades orgánicas generales. Incluimos análisis pertinentes para identificar cifras de prevalencia y factores que contribuyen a las tasas excesivas de morbilidad y mortalidad. Realizamos una búsqueda de estudios pertinentes adicionales en las listas bibliográficas de las reseñas. Así mismo, si fue necesario para obtener más información específica, para algunas de las categorías generales sobre las enfermedades orgánicas (p. ej., enfermedades respiratorias), también utilizamos enfermedades orgánicas específicas como un término de búsqueda.

## ENFERMEDADES ORGÁNICAS VINCULADAS A ENFERMEDADES MENTALES GRAVES O A TRATAMIENTO CON PSICOFÁRMACOS

### Obesidad

La obesidad se está convirtiendo en una crisis de salud cada vez más importante y creciente y está afectando tanto a los países desarrollados como a los países en vías de desarrollo (43,44). Las personas con obesidad tienen una vida más breve y un incremento del riesgo de diversos trastornos médicos generales, entre ellos diabetes mellitus de tipo 2, DM (riesgo relativo, RR > 3), enfermedades cardiovasculares, ECV (RR > 2 a 3), dislipidemia (RR > 3), hipertensión (RR > 2 a 3), dificultades respiratoria (RR > 3), anomalías en las hormonas de la reproducción (RR > 1 a 2) y algunas neoplasias malignas (p. ej., del colon), (RR > 1 a 2) (22,45-49,50).

Se dispone de varios métodos para evaluar la preobesidad y la obesidad. El índice de masa corporal (IMC) es un cálculo

directo basado en la estatura y el peso (kg/m<sup>2</sup>). Un IMC de  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> corresponde a preobesidad, un IMC de  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> a obesidad (31). Se sabe que los IMC de  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> abrevian la esperanza de vida (48,51). Sin embargo, tomando en cuenta los datos indicativos de más riesgo de morbilidad y mortalidad con IMC inferiores a 30 kg/m<sup>2</sup> en las poblaciones asiáticas, el umbral para la definición de preobesidad en estos grupos de población se modificó a un IMC de  $\geq 23$  kg/m<sup>2</sup> y el umbral para la obesidad a un IMC de  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>. El perímetro de la cintura (PC), una medida del tejido adiposo abdominal o central, está surgiendo como un factor pronóstico de riesgo de enfermedades cardiovasculares potencialmente más válido y fiable, al igual que de diabetes mellitus de tipo 2 y otros trastornos relacionados con riesgo metabólico, en comparación con el IMC (31). Las pruebas que se han acumulado aducen que se debieran utilizar valores umbrales del perímetro de la cintura más bajos en los asiáticos, ya que esta población está propensa a morbilidad y mortalidad vinculada a la obesidad con perímetros de cintura más pequeños (52 a 56). La Federación Internacional de Diabetes (IDF) proporciona criterios específicos de género sexual y raza para definir el PC que permita identificar a las personas con obesidad central, ajustando así este criterio para que sea también útil en poblaciones no caucásicas (Tabla 2). Sin embargo, todavía son necesarios estudios prospectivos a largo plazo para identificar valores de umbral de PC más fiables para los diferentes grupos étnicos, sobre todo las mujeres (57).

### Obesidad en pacientes con enfermedades mentales graves

La EMG y la obesidad se superponen en un grado clínicamente significativo (45). Pruebas crecientes indican que las personas con EMG, en comparación con la población general, tienen más riesgo de preobesidad (es decir, IMC = 25 a 29,9, a menos que sean asiáticos: IMC = 23 a 24,9), obesidad (es decir, IMC  $\geq 30$ , a menos que sea asiáticos: IMC  $\geq 25$ ) y obesidad abdominal (véase Tabla 2) 63-75), aún en la fase de enfermedad temprana o sin medicación (76-78). Sin embargo, el riesgo de obesidad en las personas con EMG varía según el diagnóstico. Las personas con esquizofrenia tienen un incremento de 2,8 a 3,5 en las posibilidades de ser obesas (79). Varios estudios

**Tabla 1** Enfermedades físicas que son más frecuentes en pacientes con enfermedades mentales graves (de la cita bibliográfica 15)

Categoría de enfermedad	Enfermedades orgánicas con un incremento en su frecuencia
Infecciones bacterianas y micosis	Tuberculosis (+)
Enfermedades víricas	VIH (++), hepatitis B/C (+)
Neoplasias	Cáncer relacionado con la obesidad (+)
Enfermedades musculoesqueléticas	Osteoporosis/disminución de la densidad mineral ósea (+)
Enfermedades estomatognáticas	Estado dental deficiente (+)
Enfermedades del sistema respiratorio	Disfunción pulmonar (+)
Enfermedades genitourinarias de los hombres	Disfunción sexual (+)
Enfermedades de los genitales de la mujer y complicaciones del embarazo	Complicaciones obstétricas (++)
Enfermedades cardiovasculares	Accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, hipertensión, otras enfermedades cardíacas y vasculares (++)
Enfermedades nutricionales y metabólicas	Obesidad (++) , diabetes mellitus (+), síndrome metabólico (++) , hiperlipidemia (++)

(++) pruebas muy convincentes de un incremento del riesgo, (+) pruebas convincentes de un incremento del riesgo

**Tabla 2** Valores umbral específicos de etnicidad en el perímetro de la cintura que indican obesidad abdominal (véase 57-62)

	Poblaciones europeas, africanas subsaharianas, mediterráneas y del Medio Oriente	Surasiáticos, chinos, razas del sur y centroamericanos	Japoneses	Norteamericanos
Hombres	$\geq 94$ cm	$\geq 90$ cm	$\geq 90$ cm	$\geq 102$ cm
Mujeres	$\geq 80$ cm	$\geq 80$ cm	$\geq 82-85$ cm	$\geq 88$ cm

canadienses y estadounidenses comunicaron tasas de obesidad (IMC  $\geq 30$ ) en pacientes con esquizofrenia de un 42% a un 60% (63,79,80). Por otra parte, las personas con depresión mayor o trastorno bipolar tienen un incremento de 1,2 a 2,5 en las posibilidades de ser obesas (IMC  $\geq 30$ ) (44,69,70,81,82). Las investigaciones clínicas han señalado que hasta 68% de los pacientes con trastorno bipolar que buscan tratamiento tienen preobesidad u obesidad (83). En un estudio se encontró una tasa de obesidad (IMC  $\geq 30$ ) de 57,8% en pacientes con depresión grave (84).

En los pacientes con EMG, al igual que en la población general, la obesidad está vinculada a factores relacionados con el estilo de vida (p. ej., falta de ejercicio, dieta deficiente) pero también con factores asociados a enfermedades (síntomas negativos, de desorganización y depresivos) y al tratamiento, lo que comprende labilidad del peso ante determinados psicofármacos. Los efectos adversos, como la sedación, también debieran considerarse como posibles factores que contribuyen al aumento de peso además de los efectos provocados por los fármacos sobre el apetito y la ingesta de alimento, que todavía no están del todo dilucidados (45,73,50,85-87).

### Obesidad y psicofármacos

El aumento de peso durante el tratamiento agudo y de mantenimiento de los pacientes con esquizofrenia es un efecto secundario bien establecido de los antipsicóticos (AP), que afecta a entre un 15% y 72% de los pacientes (26,50,77,88-98). Cada vez hay más pruebas de efectos similares en los pacientes con trastorno bipolar (65,83,99). Hay una jerarquía para el riesgo de aumento de peso con AP que se ha confirmado en diferentes estudios y metanálisis (88,92,100-106). El aumento de peso es máximo con la clozapina y la olanzapina (107,108), en tanto que la quetiapina y la risperidona tienen un riesgo intermedio. El aripiprazol, la asenapina, la amisulprida y la ziprasidona tienen escaso efecto sobre el peso corporal. Un análisis sistemático

reciente de estudios aleatorizados y comparativos con placebo sobre nuevos antipsicóticos en niños y adolescentes (< 18 años de edad) identificó la misma jerarquía para el riesgo de aumento de peso en este grupo de edad vulnerable (109). Entre los antipsicóticos usuales, los fármacos con baja potencia, como la clorpromazina y la tioridazina tienen más riesgo que los fármacos de gran potencia como el haloperidol (110-112). Sin embargo, ningún fármaco debe considerarse como verdaderamente neutral en cuanto al peso, ya que la proporción de individuos que experimentan un aumento de peso de  $\geq 7\%$  es mayor con cualquier AP atípico que con placebo (92) y todos los AP han causado aumento de peso importante en pacientes que nunca han recibido estos fármacos o que los reciben por primera vez (113-115). Aun la amisulprida, la ziprasidona y el haloperidol en dosis bajas mostraron que producían un incremento de peso notable de 9,7 kg, 4,8 kg y 6,3 kg, respectivamente, al final de un estudio de 12 meses en torno a los AP en pacientes con su primer episodio (102). Igualmente, los antidepresivos (AD) como la paroxetina (116) y los estabilizadores afectivos como el litio y el valproato (117-119) se ha relacionado con aumento de peso (Tabla 3).

La gran variabilidad interindividual en el aumento de peso provocado por los medicamentos indica que los factores genéticos influyen en el riesgo para aumentar de peso (50,122). Estudios de indicadores genéticos del aumento de peso en personas que reciben tratamiento antipsicótico se han enfocado sobre todo pero no de manera exclusiva (139) en los polimorfismos génicos HTR2C (132-135) y LEPR (135,136). Aunque los resultados son alentadores, la participación de los factores genéticos para pronosticar este efecto secundario grave sigue siendo una opción para el futuro.

### Síndrome metabólico

La obesidad también se relaciona con el síndrome metabólico, un agrupamiento de anomalías que confiere un incre-

**Tabla 3** Labilidad del aumento de peso por los psicofármacos utilizados en las enfermedades mentales graves (véase 45,63-65,87,95,99,104,120,121-130)

Clase de fármaco	Adelgazamiento	Relativamente neutrales en cuanto al peso	Aumento de peso	
Antidepresivos	Bupropión	Citalopram	<i>Considerable</i>	
	Fluoxetina	Duloxetina	Amitriptilina	
		Escitalopram	Imipramina	
		Nefazodona	Mirtazapina	
		Sertralina	<i>Intermedio</i>	
		Venlafaxina	Nortriptilina	
			Paroxetina	
Anticonvulsivos/ estabilizadores afectivos	Topiramato	Lamotrigina	<i>Considerable</i>	
	Zonisamida	Oxcarbazepina	Litio	
Antipsicóticos			Valproato	
			<i>Intermedio</i>	
			Carbamazepina	
			Gabapentina	
		Aripiprazol (en personas tratadas previamente)	Amisulprida	<i>Considerable</i>
		Molindona (en individuos tratados previamente)	Aripiprazol	Clorpromazina
		Ziprasidona (en individuos tratados previamente)	Asenapina	Clozapina
			Flufenazina	Olanzapina
			Haloperidol	<i>Intermedio</i>
			Lurasidona	Iloperidona
		Perfenazina	Quetiapina	
		Ziprasidona	Risperidona	
			Tioridazina	
			Zotepina	

mento de cinco a seis tantos en el riesgo de que se presente diabetes mellitus de tipo 2 y un incremento de tres a seis tantos en el riesgo de mortalidad debida a cardiopatía coronaria (137-144).

Así mismo, hay pruebas que el síndrome metabólico o componentes del síndrome metabólico pueden ser factores causantes importantes de determinadas neoplasias malignas (p. ej., carcinoma del colon) (145,146).

Aunque existe cierta controversia en torno a si el síndrome metabólico es un verdadero síndrome (57,147-149) y pese a diferencias en los criterios específicos entre las definiciones (Tabla 4), hay un acuerdo en que las principales características del síndrome comprenden obesidad central, hipertensión, dislipidemia, intolerancia a la glucosa o resistencia a la insulina (45,147,150). Los estudios muestran grandes variaciones en las estimaciones de la prevalencia del síndrome metabólico según diferentes definiciones, países o regiones, género sexual, características étnicas y grupos de edad (137). En los países de Norteamérica y Sudamérica (151-154) se comunicó una prevalencia relativamente mayor que en otros países o regiones en el mundo (137).

#### *Síndrome metabólico en pacientes con enfermedades mentales graves*

El síndrome metabólico tiene una gran prevalencia en pacientes tratados con esquizofrenia. Dependiendo de los criterios utilizados para su diagnóstico, son muy variables los porcentajes de género sexual, características étnicas, país, grupos de edad y tratamiento antipsicótico (varían entre un 19,4% y un 68%) (155-167). Sin embargo, hay un poco de debate en torno a que las personas con esquizofrenia muestran una prevalencia de síndrome metabólico más alta que sus homólogos en la población general en todo el mundo (168). Se han comunicado tasas de síndrome metabólico en los pacientes con trastorno bipolar y trastorno esquizoafectivo de un orden del 22% al 30% (143,169,170) y de un 42% (171), respectivamente.

En la Tabla 5 se resume el potencial de diversos medicamentos antipsicóticos para producir o exacerbar el síndrome metabólico. No obstante, el estilo de vida y los tipos de conducta (tabaquismo, inactividad física, hábitos alimentarios) también desempeñan papeles importantes en la prevalencia del síndrome metabólico en poblaciones con EMG (118,168,176).

#### *Discrepancias en la asistencia sanitaria*

Es considerable la proporción de pacientes con EMG en los que no se realizan pruebas para evaluar los factores de riesgo metabólico, incluso para los factores relativamente sencillos y fáciles de cuantificar, como la obesidad y la presión arterial (141,177-181). En la actualidad, ni los psiquiatras ni los médicos de atención primaria efectúan una detección sistemática o seguimiento a los pacientes que reciben medicamentos antipsicóticos para determinar los factores de riesgo metabólicos (173). Aun después de las recomendaciones de la FDA (*Food and Drug Administration*) y la ADA (*American Diabetes Association*)/APA (*American Psychiatric Association*) para nuevos antipsicóticos, la frecuencia de pruebas de glucosa y de lípidos iniciales mostró poca modificación. En varios estudios farmacoepidemiológicos a gran escala de personas que inician un nuevo AP (con grupos de control amplios no psiquiátricos) se comunicaron medias de tasas de pruebas metabólicas iniciales de valores bajos que variaban entre el 8% y menos del 30%

(181-183) y evaluaciones de seguimiento realizadas en sólo el 8,8% de los pacientes. Así mismo, la mayoría de los niños que comienzan tratamiento con antipsicóticos nuevos no reciben la detección sistemática de glucosa y lípidos que se recomienda. En un estudio relacionado en niños que recibían tratamiento antipsicótico, se encontraron tasas de seguimiento metabólico igualmente bajas (184). Así, en los pacientes con EMG el diagnóstico y el tratamiento del síndrome metabólico siguen siendo deficientes.

#### **Diabetes mellitus**

Tres a cuatro por ciento de la población mundial tiene diabetes mellitus, lo cual conlleva un notable incremento del riesgo de ceguera, insuficiencia renal, amputación y enfermedades cardiovasculares, y reduce la esperanza de vida en 10 o más años. En la actualidad, un 70% de las personas con diabetes mellitus viven en países en vías de desarrollo y si bien la diabetes mellitus está aumentando en todo el mundo, su máximo incremento será en esos países. Hacia 2030 más de un 80% de personas con diabetes mellitus vivirán en los países en vías de desarrollo (195).

Hay factores de riesgo biológicos y conductuales bien definidos para la diabetes mellitus de tipo 2 (195). Los más importantes son preobesidad y obesidad (RR: 4,10 a 17,5) (196), sobre todo obesidad abdominal e inactividad física (RR: 1,12 a 2,18) (196-205). Otros factores de riesgo conductuales comprenden determinados tipos de alimentación (mucho más que cualquier efecto sobre la obesidad), tales como dietas bajas en granos enteros u otras fuentes de fibra, lo mismo que el tabaquismo (206).

Es importante identificar a las personas con alto riesgo de diabetes mellitus pues se ha demostrado que las intervenciones intensivas en este grupo disminuyen la frecuencia de diabetes mellitus. En las personas con alto riesgo, una combinación de pérdida de peso moderada, incremento de la actividad física y consejos de alimentación pueden llevar a una reducción del 60% en la frecuencia de diabetes mellitus (207,208).

#### *Diabetes mellitus en pacientes con enfermedades mentales graves*

Algunos datos señalan que la prevalencia de diabetes mellitus en personas con esquizofrenia y también en personas con trastorno bipolar y trastorno esquizoafectivo es dos a tres tantos mayor que en la población general (102,209-216). El riesgo de diabetes mellitus en personas con depresión o síntomas depresivos es 1,2 a 2,6 tantos más alto que en las personas sin depresión (217-225).

La causa del incremento del riesgo de diabetes mellitus en los pacientes con EMG es multifactorial y comprende factores genéticos y relacionados con el estilo de vida así como efectos específicos de enfermedades y tratamiento farmacológico. Un incremento de los factores de riesgo de diabetes mellitus bien establecido en esos pacientes explica parcialmente gran parte del aumento del riesgo (16,226). Sin embargo, factores adicionales (enfermedad, tratamiento) también son importantes y las investigaciones señalan que en comparación con la población general, la prevalencia de diabetes mellitus en los pacientes con esquizofrenia es cuatro a cinco veces más alta en diferentes grupos de edad (15 a 25: 2% frente a 0,4%; 25 a 35: 3,2% frente a 0,9%; 35 a 45: 6,1% frente a 1,1%; 45 a 55: 12,7% frente a 2,4%; 55 a 65: 25% frente a 5,8%) (227).

**Tabla 4** Definiciones operativas del síndrome metabólico (véase 57,185-194)

Crterios	OMS (1998,1999)	EGIR (1999)	NCEP ATP III (2001-2004)	AACE/ACE (2003)	IDF (2005)	IDF y AHA/NHLBI (2009)
<b>Factor necesario</b>	IGT, IFG o DM de tipo 2 y/o resistencia a la insulina	Resistencia a la insulina o hiperinsulinemia	Ninguno	Por lo menos uno de los factores de riesgo especificados (p. ej., obesidad, estilo de vida sedentario, edad > 40)	Obesidad central	Ninguno
	<b>más cualesquiera dos o más de los siguientes</b>	<b>más cualesquiera de más de los siguientes</b>	<b>pero cualesquiera de tres o más de los siguientes</b>	<b>más cualesquiera o más de lo siguiente</b>	<b>más cualesquiera de dos o más de los siguientes</b>	<b>pero cualesquiera de tres o más de los siguientes</b>
<b>Factores adicionales</b>						
Obesidad	Cociente cintura a cadera > 0,90 (hombres) Cociente cintura a cadera 0,85 (mujeres) y/o IMC >30 kg/m <sup>2</sup>	PC ≥94 cm (hombres) PC ≥80 cm (mujeres)	PC ≥102 cm (hombres) PC ≥88 cm (mujeres)	IMC >25 kg/m <sup>2</sup> o PC >102 cm (hombres) PC >89 cm (mujeres) (10 a 15% más bajo para no caucásicos)		Elevación de PC y definiciones específicas del país según lo define la IDF y AHA/NHLBI hasta que se disponga de más datos
Triglicéridos	≥150 mg/100 ml ≥1,7 mmol/l  y/o	>177 mg/100 ml (>2,0 mmol/l)	≥150 mg/100 ml ml (≥1,7 mmol/l) o Rx de hipertrigliceridemia	>150 mg/100 ml	≥150 mg/100 ml (≥1,7 mmol/l) o en tratamiento de anomalía de lípidos	≥150 mg/100 ml (≥1,7 mmol/l) (tratamiento de hipertrigliceridemia es un indicador alternativo)
Colesterol de las HDL	<35 mg/100 ml 8<0,9 mmol/l) (hombres) <39 mg/100 ml (1,0 mmol/l) (mujeres)	<40 mg/100 ml (<1,0 mmol/l) (hombres y mujeres) o en tratamiento de dislipidemia	<40 mg/100 ml (<1,03 mmol/l)(hombres) <50 mg/100 ml (<1,29 mmol/l) (mujeres) o en tratamiento de hipocolesterole hipocolesterolemia a expensas de las HDL	<40 mg/100 ml (hombres) <50 mg/100 ml (mujeres)	< 40 mg/100 ml <1,03 mmol/l) (hombres) <50 mg/100 ml (<1,29 mmol/l) (mujeres) o en Rx de anomalía de lípidos	<40 mg/100 ml (<1,0 mmol/l)(hombres) <50 mg/100 ml (1,3 mmol/l)(mujeres) (Rx de la hipocolesterolemia de las HDL es un indicador alternativo)
Presión arterial	≥160/90 mm Hg (este último se modificó como ≥140/90 mm Hg)	≥140/90 mm Hg o en Rx de hipertensión	≥130/85 mm Hg o en tratamiento de hipertensión	>130/85 mm Hg	≥130/85 mm Hg o en Rx antihipertensivo	≥130/85 mm Hg (Rx antihipertensivo en un paciente con un antecedente de hipertensión es un indicador alternativo)
Glucosa	IGT, IGF (≥110 mg/100 ml) (≥6,1 mmol/l), o DM de tipo 2	IGT o IFG (≥110 mg/100 ml) (≥6,1 mmol/l) (pero sin DM)	≥110 mg/100 ml (≥6,1 mmol/l) (incluye DM) (modificado más después como ≥100 mg/100 ml) (≥5,6 mmol/l) o en Rx de hiperglucemia	110-125 mg/100 ml	≥100 mg/100 ml (≥5,6 mmol/l) o diagnóstico previo de DM de tipo 2	≥100 mg/100 ml (≥5,6 mmol/l) (Rx de la hiperglucemia es un indicador alternativo)
Otros	Microalbuminuria (tasa de excreción urinaria de albúmina ≥20 µg/min o cociente de albúmina: creatinina ≥20 µg/g (modificado después como ≥30 mg/g)					

OMS, Organización Mundial de la Salud; EGIR: European Group for the Study of Insulin Resistance; NCEP ATP III: National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III); AACE/ACE: American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology; IDF: International Diabetes Federation; AHA/NHLBI: American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute; IGT: alteración de la tolerancia a la glucosa; IFG: alteración de la glucosa en ayunas; DM: diabetes mellitus; IMC: índice de masa corporal; PC: perímetro de la cintura; Rx: tratamiento; HDL: lipoproteína de gran densidad.

### Diabetes mellitus y psicofármacos

Los antipsicóticos atípicos parecen tener un riesgo diabético más intenso que los antipsicóticos tradicionales (96,228,229) y el riesgo es 1,3 tantos mayor en personas con esquizofrenia que toman antipsicóticos atípicos que en las que reciben antipsicóticos tradicionales (230). Sin embargo, el riesgo de efectos adversos relacionados con la diabetes mellitus difiere entre los antipsicóticos atípicos. De estos, específicamente la olanzapina (231-234) y la clozapina (233,234,235)

y, en menor grado, la quetiapina (236) y la risperidona (237) están vinculados a un mayor riesgo de diabetes mellitus (80) en personas que tienen esquizofrenia o trastorno bipolar (238,239). Un estudio farmacoepidemiológico reciente a gran escala (que incluyó 345,937 pacientes que adquirían antipsicóticos y 1.426.488 personas que no empleaban estos fármacos) demostró tasas de casos nuevos de diabetes mellitus bajas a moderadas, pero notablemente mayores que en la población general para la clozapina (RR = 1,45), la olanzapina (RR = 1,29) y la risperidona (RR = 1,23). Las tasas se incrementaron

**Tabla 5** Posibilidad relativa aproximada de alteraciones metabólicas con fármacos antipsicóticos (172-175)

Medicación	Síndrome metabólico
Clorpromazina	Alta (¿?, datos escasos)
Clozapina	Alta
Olanzapina	Alta
Quetiapina	Moderada
Amisulprida	Leve
Iloperidona	Leve (¿?, datos escasos)
Risperidona	Leve
Sertindol	Leve
Asenapina	Baja (¿?, datos escasos)
Aripiprazol	Baja
Haloperidol	Baja
Lurasidona	Baja (¿?, datos escasos)
Perfenazina	Baja
Ziprasidona	Baja

dos o más tantos con la ziprasidona y el sertindol. El aripiprazol, la amisulprida y quetiapina no tuvieron tasas notablemente incrementadas (240).

En el único estudio realizado hasta el momento en pacientes con su primer episodio, la aparición de diabetes mellitus se favoreció en las personas con esquizofrenia por el tratamiento inicial con olanzapina (cociente de riesgos instantáneos, CRI = 1,41) y los antipsicóticos habituales de potencia media (CRI = 1,60), y también por el tratamiento activo con antipsicóticos usuales de baja potencia (OR [oportunidades relativas]= 1,52), olanzapina (OR = 1,44) y clozapina (OR = 1,67). El tratamiento actual con aripiprazol redujo el riesgo de diabetes mellitus (OR = 0,51) (241). Un análisis de la base de datos de efectos adversos relacionados con la DM que realizó la FDA (que fluctuaban desde la hiperglucemia de inicio reciente hasta la cetoacidosis potencialmente letal), reveló los siguientes cocientes ajustados notificados para la DM en relación con todos los fármacos y efectos secundarios: olanzapina 9,6 (9,2 a 10,0); risperidona 3,8 (3,5 a 4,1); quetiapina 3,5 (3,2 a 3,9); clozapina 3,1 (2,9 a 3,3); ziprasidona 2,4 (2,0 a 2,9); aripiprazol 2,4 (1,9 a 2,9); haloperidol 2,0 (1,7 a 2,3) (242). Sin embargo, en un análisis sistemático de 22 estudios prospectivos, aleatorizados y comparativos no se encontró ninguna diferencia en la incidencia de anomalías glucémicas entre las cohortes con placebo y las cohortes con medicación antipsicótica, ni tampoco ninguna diferencia significativa entre cualquiera de los antipsicóticos estudiados por lo que respecta a su relación con las anomalías glucémicas (243). Aunque este último análisis estuvo restringido principalmente a estudios a corto plazo, esta incongruencia de los hallazgos indica que los efectos de la medicación interactúan con factores relacionados con el paciente, la enfermedad, la cohorte y factores específicos del estudio.

Los antidepresivos también incrementan el riesgo de diabetes mellitus, lo cual probablemente se debe en parte a los efectos secundarios como sedación, aumento del apetito y aumento de peso (244-248). Sin embargo, aunque se dispone cada vez de más datos específicos sobre el riesgo de diabetes mellitus vinculada al uso de antidepresivos, son escasos. Dada la heterogeneidad y las muestras pequeñas de los escasos estudios disponibles en la actualidad, no está claro si los antidepresivos específicos incrementan o no el riesgo de diabetes mellitus. No obstante, al parecer un incremento del riesgo de diabetes mellitus se relaciona con el empleo concomitante de antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (OR = 1,89) (249), con el empleo a largo plazo de

antidepresivos tricíclicos (cociente de tasas de incidencia, CTI = 1,77) de ISRS (CTI = 2,06) en por lo menos las dosis diarias moderadas (250) y también con el uso de antidepresivos en pacientes con alto riesgo (251).

Así mismo, aunque no se han estudiado bien, algunos estabilizadores afectivos, sobre todo el valproato, se han relacionado con un incremento del riesgo de aparición de resistencia a la insulina (252,253) lo que confiere un riesgo de diabetes mellitus, que posiblemente está relacionado con el incremento de peso (254) o de esteatosis hepática (255), pero también con el propio valproato (256).

#### *Discrepancias en la asistencia sanitaria*

Hay indicios de que los pacientes con diabetes y trastornos psiquiátricos tienen menos posibilidades de recibir los grados normales de asistencia a la diabetes (35,257,258). En el estudio sobre la esquizofrenia Estudios Antipsicóticos Clínicos de la Eficacia de la Intervención (CATIE, en inglés), la tasa de ningún tratamiento de la diabetes mellitus fue 45,3% (35). Un estudio (n = 76.799), en que se evaluó la repercusión de las enfermedades mentales en el tratamiento de las diabetes mellitus, se demostró que las OR no ajustadas eran de 1,24 (1,22 a 1,27) para la no ejecución de pruebas de hemoglobina A (1c), 1,25 (1,23 a 1,28) para ninguna prueba de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad, 1,05 (1,03 a 1,07) para ninguna evaluación oftalmológica, 1,32 (1,30 a 1,35) para el control deficiente de la glucemia y 1,17 (1,15 a 1,20) para el control deficiente de la lipemia (257). Pese a una guía clara y a la alta prevalencia de DM no diagnosticada, las tasas de detección sistemática de anomalías metabólicas en personas con EMG permanecen bajas, lo cual puede llevar a periodos prolongados de control deficiente de la glucemia (259-263). El diagnóstico tardío da por resultado la exposición prolongada a las concentraciones elevadas de glucemia, las cuales, entre otras cosas, pueden causar alteraciones visuales y ceguera, lesión renal con la posible consecuencia de insuficiencia renal y daño a los nervios (264).

#### **Cetoacidosis diabética**

Aunque la cetoacidosis diabética (CAD), un trastorno potencialmente mortal relacionado con infecciones, traumatismo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular (265) ocurre más a menudo en pacientes con diabetes mellitus de tipo 1, puede ser la primera manifestación evidente de diabetes mellitus de tipo 2. Los síntomas comprenden: aumento de la sed y la micción, náuseas y vómitos, dolor abdominal, apetito deficiente, pérdida de peso no intencionada, letargia, confusión y estado de coma.

La incidencia de la cetoacidosis diabética es casi (266) o más (267) de 10 tantos mayor en pacientes con esquizofrenia que en la población general. Se han comunicado casos de CAD con el antipsicótico atípico clozapina (235,268), olanzapina (233,269), quetiapina (236), risperidona (237), aripiprazol (270-272) y ziprasidona (242). Sin embargo, no todos los antipsicóticos atípicos parecen tener la misma propensión a producir esta complicación (273). La frecuencia de CAD para cada antipsicótico atípico durante un periodo de siete años fue la siguiente: clozapina 2,2%, olanzapina 0,8%; y risperidona 0,2% (267). Sin embargo, las tasas más altas de incidencia para la clozapina y la olanzapina pueden deberse a los sesgos de notificación y detección (es posible que se comuniquen más

casos de CAD para estos fármacos porque los médicos en general tienen más cuidado en torno a la clozapina y a la olanzapina y por tanto detectan e informan más a menudo tales casos por estos fármacos). Con la clase de antipsicóticos tradicionales, se han comunicado casos de CAD con la clorpromazina (274,275), pero no se han informado para otros antipsicóticos usuales. La mortalidad en los casos comunicados de CAD varía entre 15,4% y 48% (233,235-237), lo cual constituye una cifra hasta 10 veces mayor que la tasa de 4% observada en la población general (276).

### Enfermedades cardiovasculares

El término enfermedades cardiovasculares (ECV) designa cualquier enfermedad que afecte al sistema cardiovascular. La cardiopatía coronaria y la enfermedad cerebrovascular son los principales componentes de las ECV y son las que más contribuyen a su morbilidad global (277,278). Las enfermedades cardiovasculares contribuyen con 17,1 millón o 29% a todas las muertes en el mundo (279). Si bien hay tendencias descendentes en la mortalidad por enfermedades cardiovasculares en la mayoría de los países desarrollados, debido a la prevención secundaria satisfactoria, las tasas de mortalidad en los países en vías de desarrollo están aumentando (280). Un sorprendente 82% de las muertes por enfermedades cardiovasculares en todo el mundo ocurre en los países en vías de desarrollo (279). El comercio global y la globalización del mercado de los alimentos ha llevado a la transición hacia un tipo de alimentación que es denso en energía y deficiente en nutrientes. Los incrementos resultantes de la obesidad se acompañan de inactividad física. Además, el consumo de tabaco se está incrementando a tasas alarmantes en los países en vías de desarrollo (281). Por último, las personas de estos últimos países tienen menos acceso a servicios de asistencia sanitaria eficaces y equitativos que respondan a sus necesidades (279).

Los factores de riesgo habituales para las enfermedades cardiovasculares son tabaquismo, obesidad, hipertensión, aumento del colesterol sanguíneo y diabetes mellitus. Muchos otros factores incrementan el riesgo de enfermedades cardiovasculares, entre ellos, una alimentación no saludable, la inactividad física y la baja posición socioeconómica (282,283). La Tabla 6 muestra el resumen de la prevalencia de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en los países desarrollados y en vías de desarrollo, basada en los datos comparativos de la encuesta de factores de riesgo de la Organización Mundial de la Salud (OMS). El riesgo de detección tardía de los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares, y los desenlaces en la salud más graves como consecuencia, es más alto en personas de grupos socioeconómicos bajos debido al acceso de-

ficiente a la asistencia sanitaria. Existe este gradiente tanto en los países ricos como en los pobres (284,285).

### Enfermedades cardiovasculares en los pacientes con EMG

La preponderancia de la evidencia científica indica que los pacientes con depresión mayor, trastorno bipolar y esquizofrenia tienen un riesgo notablemente más elevado de morbilidad y mortalidad cardiovascular que sus homólogos de la población general (2,9,11,23,28,29,287-295). Así mismo, en los pacientes con EMG, las enfermedades cardiovasculares constituyen la causa más frecuente de muerte (2,25,33,218,289,290,296-300).

La prevalencia de enfermedades cardiovasculares en las personas con esquizofrenia y trastorno bipolar es aproximadamente dos a tres tantos mayor, sobre todo en personas más jóvenes (5,16,25,29,297,299,301,302). Un análisis reciente de todos los estudios a mayor escala (> 100 pacientes) publicados entre 1959 y 2007 demostró que el riesgo de mortalidad para las enfermedades cardiovasculares es de un 35% a un 250% más alto en personas con trastornos de la gama bipolar que en la población general (6). Las personas con depresión tienen un riesgo de ECV 50% mayor (22). Además del hecho de que la depresión sea un factor de riesgo independiente para agravar la morbilidad y la mortalidad en la cardiopatía coronaria (303), el principal factor que interviene en el vínculo entre la depresión y las complicaciones coronarias, al parecer es la falta de actividad física (304).

La causa de estas tasas excesivas de enfermedades cardiovasculares es multifactorial y posiblemente comprende factores genéticos y relacionados con el estilo de vida así como enfermedades y efectos específicos del tratamiento (16). Las personas con EMG tienen tasas notablemente más elevadas de varios de los factores de riesgo modificables en comparación con los testigos. Tienen más posibilidades de tener preobesidad u obesidad, diabetes mellitus, hipertensión o dislipidemia y de fumar (25,95,229,178,305-308). La mortalidad excesiva por enfermedades cardiovasculares relacionadas con la esquizofrenia y el trastorno bipolar se atribuye en gran parte al incremento de los factores de riesgo de ECV modificables de uno a cinco tantos en el RR en este grupo de pacientes en comparación con la población general (Tabla 7).

### Cardiopatía coronaria en los pacientes con EMG

La cardiopatía coronaria designa la insuficiencia de la circulación coronaria para proporcionar la circulación adecuada al músculo cardíaco y el tejido circundante, un fenómeno que puede dar por resultado infarto de miocardio.

**Tabla 6** Desarrollo económico y factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares en subregiones de la OMS (véase 280,286)

	Países más pobres en África, América, sureste de Asia, Oriente Medio	Países menos pobres en América, Europa, sureste de Asia, Oriente	Países desarrollados de Europa, Norteamérica, Pacífico Occidental Medio, Pacífico Occidental
Índice de masa corporal medio	19,9 a 26,0	22,9 a 26,0	23,4 a 26,9
Inactividad física (porcentaje sin actividad física)	11 a 23	15 a 24	17 a 20
Baja ingesta de frutas y verduras: ingesta promedio al día (gramos)	240 a 360	190 a 350	290 a 450
Presión arterial (presión sistólica media mm Hg)	125 a 133	124 a 133	127 a 138
Media de colesterol (mmol)	4,8 a 5,1	4,6 a 5,8	5,1 a 6,0

**Tabla 7** Prevalencia estimada y riesgo relativo (RR) de factores de riesgo modificables para enfermedades cardiovasculares en la esquizofrenia y en el trastorno bipolar en comparación con la población en general (véase 4,305,309)

Factores de riesgo modificables	Esquizofrenia		Trastorno bipolar	
	Prevalencia (%)	RR	Prevalencia (%)	RR
Obesidad	45 a 55	1,5 a 2	21 a 49	1 a 2
Tabaquismo	50 a 80	2 a 3	54 a 68	2 a 3
Diabetes mellitus	10 a 15	2 a 3	8 a 17	1,5 a 3
Hipertensión	19 a 58	2 a 3	35 a 61	2 a 3
Dislipidemia	25 a 69	< 5	23 a 38	< 3
Síndrome metabólico	37 a 63	2 a 3	30 a 49	2 a 3

Durante el siglo XXI, la cardiopatía coronaria será siendo la principal causa de muerte en los países desarrollados, será la principal causa de muerte en los países en vías de desarrollo y, por tanto, surgirá como la principal causa de muerte en el mundo (25). El riesgo de cardiopatía coronaria al parecer es 2 a 3,6 tantos más elevado en pacientes con esquizofrenia (25,299). Un estudio a gran escala demostró que el riesgo de cardiopatía coronaria a 10 años se incrementaba notablemente en los hombres (9,4% frente a 7,0%) y las mujeres (6,3% frente a 4,2%) que tienen esquizofrenia en comparación con testigos ( $p = 0,0001$ ) (101). Las personas con trastorno bipolar tienen un incremento del riesgo de 2,1 tantos (299). El RR de infarto de miocardio en personas con trastorno afectivo mayor fue del orden de 1,7 a 4,5 (310-313). La depresión es un factor de riesgo aun más potente para los episodios cardíacos en pacientes con cardiopatía coronaria establecida: estudios prospectivos han demostrado que la depresión incrementa el riesgo de muerte o de complicaciones cardíacas no mortales aproximadamente 2,5 tantos en los pacientes con cardiopatía coronaria (314).

#### *Enfermedad cerebrovascular en los pacientes con EMG*

La enfermedad cerebrovascular es un grupo de disfunciones cerebrales relacionadas con la afectación de los vasos sanguíneos que abastecen de sangre al cerebro y puede dar por resultado un accidente cerebrovascular o apoplejía. El riesgo de accidente cerebrovascular al parecer es 1,5 a 2,9 tantos mayor en pacientes con esquizofrenia (40,41,299,302,315,316) y 2,1 a 3,3 tantos más alto en los pacientes con trastorno bipolar (299,317). El cociente de riesgo para presentar accidente cerebrovascular en los pacientes con trastorno afectivo mayor resultó ser de 1,22 a 2,6 (318,319). La obesidad, la diabetes mellitus, las enfermedades cardiovasculares y los síntomas depresivos se reconocen como factores de riesgo para el accidente cerebrovascular (317,320).

#### *Enfermedad cardiovascular y psicofármacos*

Además de los mecanismos relacionados con el aumento de peso y la obesidad, al parecer hay un efecto directo de los antipsicóticos que contribuye al agravamiento del riesgo de enfermedad cardiovascular (96,97,121,321). Una publicación reciente demostró que el antagonismo de los receptores D2 que caracteriza a los antipsicóticos atípicos podría tener un efecto directo sobre la aparición de resistencia a la insulina (322). Se descubrieron pruebas de que las dosis más altas de antipsicóticos pronosticaban más riesgo de mortalidad por cardiopatía coronaria y accidente cerebrovascular (299).

En general, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina parecen estar exentos de riesgo en los grupos de pacientes cardíacas y tienen pocos efectos secundarios

(287,311), si bien en los estudios se ha encontrado un incremento del riesgo de efectos cardíacos adversos en las personas que utilizan antidepresivos tricíclicos (311,323,324). Los antidepresivos tricíclicos suelen incrementar la frecuencia cardíaca en más de un 10%, desencadenar hipotensión ortostática y conducción cardíaca lenta e incrementan el riesgo de arritmias. Aunque el litio puede tener algunos efectos sobre la electroconducción cardíaca, en general se puede utilizar sin riesgo en los cardíacas (287).

#### *Muerte cardíaca súbita y psicofármacos*

Se ha comunicado que los pacientes con esquizofrenia tienen una posibilidad de experimentar muerte cardíaca súbita tres veces mayor que las personas de la población general (325,326). En los pacientes con monoterapia antipsicótica, se encontró un incremento del riesgo de muerte cardíaca súbita relacionado con la dosis que es similar tanto para los antipsicóticos habituales como para los atípicos, con RR ajustados de 1,31, frente a 1,59 (dosis baja, equivalentes de clorpromazina < 100 mg), 2,01 frente a 2,13 (dosis moderada, equivalentes de clorpromazina 100 a 299 mg) y 2,42 frente a 2,86 (dosis alta, equivalentes a clorpromazina de  $\geq 300$  mg), respectivamente (327). En estudios epidemiológicos a gran escala se ha identificado un incremento del riesgo de muerte cardíaca súbita dependiente de la dosis en usuarios activos de antidepresivos tricíclicos (328).

Existe un consenso de que los valores de QTc de > 500 milisegundos, o un incremento absoluto de 60 milisegundos en comparación con el valor inicial sin fármacos, hacen que un paciente tenga un riesgo importante de presentar taquicardia ventricular en entorchado (torsade de pointes), fibrilación ventricular y muerte cardíaca súbita (94,329,330). La mayoría de los antipsicóticos y algunos antidepresivos pueden acompañarse de prolongación del intervalo QTc (331). Los pacientes que utilizan antipsicóticos tienen tasas más elevadas de paro cardíaco o de arritmias ventriculares que los testigos, con cocientes que fluctúan de 1,7 a 5,3 (332-335). Los antipsicóticos asociados a un mayor riesgo de prolongación del intervalo QTc comprenden pimozida, tioridazina y mesoridazina entre los antipsicóticos habituales (94,335,336) y sertindol y ziprasidona entre los antipsicóticos atípicos (94,337). Sin embargo, el estudio aleatorizado más extenso hasta la fecha ( $n = 18.154$ ) no demostró una diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de muerte cardíaca súbita entre los pacientes esquizofrénicos tratados con ziprasidona u olanzapina (338,339).

Así mismo, otro estudio aleatorizado a gran escala ( $n = 9.858$ ) no reveló ninguna diferencia importante entre los pacientes que recibían sertindol y risperidona en cuanto a episodios cardíacos, entre ellos, arritmias, que necesitaran hospitalización. Sin embargo, la mortalidad cardíaca en general fue

más alta con el sertindol (337). Estos estudios aleatorizados a gran escala, que se enfocaron en una baja frecuencia de efectos secundarios importantes adolecen del problema de que no enriquecían las muestras para el riesgo cardíaco, de manera que carecían de potencia y, posiblemente, posibilidad de generalización. Se han comunicado casos de taquicardia ventricular en entorchado con tioridazina, haloperidol, ziprasidona, olanzapina y antidepresivos tricíclicos. Aunque los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina se han relacionado con la prolongación del intervalo QTc, no se han notificado casos de taquicardia ventricular en entorchado con el empleo de estos fármacos. Tampoco se han notificado casos de taquicardia ventricular en entorchado provocada por el litio (328).

### *Discrepancias en la asistencia sanitaria*

Los pacientes con EMG tienen la mortalidad más alta por enfermedades cardiovasculares pero la menor posibilidad de recibir múltiples intervenciones especializadas o medicamentos para problemas circulatorios. Las pruebas indican que las personas con esquizofrenia no se están detectando y tratando adecuadamente de dislipidemia (hasta 88% no tratados) e hipertensión (hasta 62% no tratados) (35,396,340-343). La asistencia a estos pacientes muestra una deficiencia importante en la vigilancia de los valores de colesterol y la prescripción de las estatinas (25,35,40,344). Así mismo, tienen bajas tasas de intervenciones quirúrgicas, tales como implantación de endoprótesis y revascularización coronaria con injerto (40,41,291,197,345). Una calidad más deficiente de la asistencia médica contribuye a un exceso de mortalidad en personas mayores con trastornos mentales después que presentan insuficiencia cardíaca (346). Otro obstáculo importante es la falta de búsqueda de asistencia médica por los propios pacientes con EMG, aún durante los síndromes cardiovasculares agudos (25).

### **Enfermedades por virus**

Los pacientes con EMG tienen más riesgo de diversas infecciones virales crónicas de las cuales las más graves son las enfermedades relacionadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus de la hepatitis C.

#### *Positividad para VIH*

La prevalencia de la positividad para VIH en las personas con EMG por lo general es mayor que en la población general, pero varía considerablemente (1,3% a 23,9%) (347-370). La elevada frecuencia de toxicomanías, de conductas que conllevan riesgo sexual (p. ej., relaciones sexuales sin condón, intercambio de sexo por dinero y drogas) y un menor conocimiento sobre los aspectos relacionados con el VIH contribuyen a esta elevada prevalencia de la infección por VIH (364,371-376). Por tanto, es importante que los pacientes con EMG se sometan a pruebas de VIH (377). Sin embargo, los estudios en los que se investigan las tasas de pruebas de VIH en los individuos con una EMG indican que menos de la mitad de estos pacientes (los porcentajes fluctúan de 17% a 47%) se sometieron a pruebas el año pasado (378-394).

Puesto que muchos pacientes con EMG están expuestos a antipsicóticos atípicos, los cuales se han relacionado con anomalías metabólicas y dado que las personas infectadas con VIH y que reciben tratamiento antirretroviral de gran actividad también pueden presentar anomalías metabólicas, este grupo de pacien-

tes tiene un riesgo muy alto de presentar síndrome metabólico y tarde o temprano enfermedades cardiovasculares (395).

#### *Hepatitis*

En los diferentes continentes se han comunicado tasas muy elevadas de infección por el virus de la hepatitis en personas con EMG en comparación con la población general (364,396-403). El estudio más extenso hasta la fecha reveló tasas de prevalencia del virus de la hepatitis B (23,4%) y el virus de la hepatitis C (19,6%) en pacientes con EMG que eran aproximadamente cinco y 11 veces mayores que las tasas de estas infecciones estimadas en la población general. En términos generales, se estima que 20% a 25% de las personas con EMG están infectadas por el virus de la hepatitis C (360, 404-407).

Las vías de transmisión más frecuentes para las personas con EMG son las conductas relacionadas con el uso de drogas y las conductas sexuales relacionadas con el uso de drogas (404-406). Por tanto, sobre todo los pacientes con EMG y trastornos por toxicomanía (incluida la dependencia a las drogas) debieran someterse a detección sistemática y recibir tratamiento de infección por el virus de la hepatitis C para evitar la morbilidad y la mortalidad concomitantes (400, 407,408). Existen intervenciones que están concebidas específicamente para facilitar la programación integrada de las enfermedades infecciosas en los contextos de la salud mental en personas con EMG y superar los obstáculos a nivel de prestación de servicios y de consumidores a un costo moderado y especificado (409). Un estudio reciente demostró que la asignación de personas con EMG a la intervención «STIRR» (Screening, Testing, immunization, Risk reduction counseling, medical treatment Referral –detección, pruebas, inmunización, asesoría para la reducción del riesgo y remisión para tratamiento farmacológico) tenían grados más altos (> 80%) de participación y aceptación de servicios centrales (pruebas para la hepatitis C, inmunización contra la hepatitis, conocimiento en torno a la hepatitis) (407).

### **Enfermedades del sistema respiratorio**

Hasta hacen 50 años las enfermedades respiratorias como la neumonía y la tuberculosis contribuían a la mayor parte de los fallecimientos en las personas con EMG que vivían en residencias para pacientes (2). En la actualidad, las enfermedades respiratorias todavía son más frecuentes en las personas con EMG (8,410,417).

#### *Tuberculosis*

Los estudios muestran constantemente una frecuencia más elevada de tuberculosis en los pacientes con esquizofrenia en comparación con la población general (422-426). En algunos países todavía ocurre la tuberculosis con tal frecuencia que en los hospitales de psiquiatría se cuenta con salas especiales para las personas que tienen tanto tuberculosis como esquizofrenia (15). Si no se tratan, hasta un 65% de las personas con tuberculosis activa fallecerá por la enfermedad. Sin embargo, la quimioterapia es eficaz y la mayoría de los pacientes con formas de tuberculosis susceptibles a fármacos se curan si se tratan en forma apropiada (427).

#### *Neumonía*

En un estudio nacional demográfico se observó que la esquizofrenia se relacionaba con un riesgo de insuficiencia respi-

ratoria 1,37 tantos mayor y un riesgo de ventilación mecánica 1,34 tantos mayor (428). Filik et al., (414) demostraron que las personas con EMG tienen una prevalencia de angina de pecho y síntomas respiratorios y alteraciones de la función pulmonar más alta que la población general. Todavía persisten obstáculos importantes para la atención médica rápida y apropiada a los pacientes que tienen esquizofrenia (428).

#### *Enfermedad pulmonar obstructiva crónica*

La prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica es decir, bronquitis crónica y enfisema es notablemente mayor en las personas con EMG que en individuos con los que se comparó (429-433). En un estudio de 200 pacientes externos realizado en Estados Unidos, un 15% de los esquizofrénicos y un 25% de los que tenían un trastorno bipolar presentaban bronquitis crónica, en tanto que el 16% de las personas con esquizofrenia y el 19% de los individuos con trastorno bipolar padecían asma. Estas tasas fueron notablemente más altas que las de testigos equiparables de la población general. Los autores también encontraron que aun cuando se tomara en cuenta el tabaquismo como un factor de confusión, tanto las personas con esquizofrenia como aquellas con trastorno bipolar tenían más posibilidades de padecer enfisema (430). Aunque aún no se ha dilucidado la interrelación, una frecuencia más alta de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en los últimos dos decenios se ha relacionado con los efectos secundarios del antipsicótico habitual fenotiazina (434).

#### **Neoplasias malignas**

##### *Riesgo de neoplasias malignas en pacientes con EMG*

Dado que la obesidad y las conductas relacionadas con un estilo de vida no saludable son factores de riesgo conocidos para diversos tipos de neoplasias malignas (149,435-438), se esperaría observar tasas de cáncer más altas en los pacientes con EMG. Sin embargo, los estudios en los que se explora la relación entre EMG y todos los tipos de neoplasias malignas en conjunto han demostrado resultados contradictorios (30,439). Algunos estudios han demostrado una disminución del riesgo de cáncer en la esquizofrenia (440-448). Por otra parte, otros estudios han revelado un aumento (9,21,28,449,451) o ningún riesgo global diferente (292,419,452,453) de neoplasias malignas en pacientes con esquizofrenia en comparación con la población general. En el grupo de los trastornos de la gama bipolar, las muertes por cáncer no son más frecuentes (8,288,416,417,454-456) o sólo son un poco más frecuentes (417,418,456) que en la población general, pese al mayor número de factores de riesgo para cáncer (como obesidad) en esta población. Esta discrepancia en los resultados puede deberse a diversos factores de confusión que podrían reducir artificialmente las tasas de neoplasias malignas diagnosticadas y notificadas en poblaciones con EMG. Por ejemplo, las personas con EMG tienen menos posibilidades de someterse a detección sistemática de cáncer (457-460). Así mismo, los pacientes con EMG tienen una esperanza de vida más breve, de manera que pueden morir por motivos cardiovasculares antes de llegar a la edad esperada de muerte por cáncer (30). Otra hipótesis tentativa es que los antipsicóticos tienen propiedades antineoplásicas (448) o que la propia enfermedad tiene un posible efecto protector, lo que comprende un gen supresor del tumor o una actividad más intensa de los linfocitos citolíticos naturales (461,462). No obstante, un problema de la mayor parte

de los análisis de las bases de datos existentes es que se agrupan juntos tipos de neoplasias malignas que obedecen a diversas causas. Un análisis importante de las muertes excesivas por causas específicas relacionadas con peso subnormal, preobesidad y obesidad en la población general demostró que la obesidad se acompañaba de un incremento de la mortalidad por neoplasias malignas que se consideran relacionadas con la obesidad pero no de la mortalidad por otros tipos de cáncer (463).

##### *Riesgo de cáncer y psicofármacos*

Debido al posible papel, aunque todavía debatido, de la prolactina en el carcinoma de mama, se ha presupuesto que el empleo de antagonistas de la dopamina que aumentan la prolactina podrían dar por resultado carcinoma de mama. La base de datos de estudios actuales sobre los antipsicóticos y el riesgo de cáncer de mama es muy limitada (464). La mayor parte de los estudios en los cuales se ha investigado el riesgo de carcinoma de mama en los pacientes tratados con antipsicóticos típicos (465-468) no reveló un incremento del riesgo del carcinoma de mama, con la excepción del estudio de cohortes que llevaron a cabo Wang et al., (469).

#### **Enfermedades musculoesqueléticas**

##### *Osteoporosis en los pacientes con EMG*

Se sabe que la esquizofrenia, los estados esquizoafectivos, la depresión mayor y el trastorno bipolar se relacionan con una baja densidad mineral ósea (DMO) (470). En comparación con la población general, los pacientes con esquizofrenia no tratada al parecer tienen más riesgo de presentar osteoporosis. Por una parte, esto se debe a la propia enfermedad, por otra, a los factores de riesgo relacionados con su estilo de vida (p. ej., tabaquismo, disminución de la actividad física, alcoholismo, deficiencia de vitamina D y calcio (polidipsia) (470-476). Aunque la interrelación entre la depresión y la pérdida de la DMO se han comunicado de manera inconstante, casi en todos los estudios se ha detectado una DMO baja en pacientes con síntomas depresivos o trastorno depresivo mayor (4377-483) Dos metanálisis recientes confirmaron que la depresión se asocia a una DMO baja y ha de tomarse en cuenta como un factor de riesgo importante para la osteoporosis, aunque este incremento del riesgo puede ser mediado por los antidepresivos (484-485). Sin embargo, los cambios fisiológicos y la adopción de conductas desfavorables para la salud son dos formas importantes por las cuales la depresión supuestamente afecta de manera directa a la DMO (486).

##### *Osteoporosis y psicofármacos*

Si bien se ha señalado que el incremento de las concentraciones de prolactina que desencadenan los medicamentos antipsicóticos puede originar un mayor riesgo de osteoporosis en los pacientes con esquizofrenia (471,487), los datos clínicos que implican a la hiperprolactinemia provocada por los antipsicóticos como un posible factor de riesgo importante de la osteoporosis son escasos y contradictorios (488,489). En algunos estudios (490-493) se observó una relación entre el empleo de los medicamentos que incrementan la prolactina y una DMO baja en pacientes con esquizofrenia crónica, en tanto que otros (474,489,494-498) no mostraron ninguna relación entre la prolactina, los antipsicóticos y la osteoporosis.

No obstante, los datos disponibles parecen indicar que la hiperprolactinemia con el hipogonadismo concomitante puede ser un factor de riesgo (488), lo que da por resultado una pérdida de mineral óseo en las mujeres lo mismo que en los hombres (499).

Casi todos los estudios en los que se evalúa directamente la relación entre los antidepresivos y la DMO en seres humanos informan que el empleo de estos medicamentos conlleva una DMO baja (486). Sin embargo, este hallazgo al parecer está restringido a la clase de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (500-502).

Los datos disponibles sobre la epidemiología de la fractura osteoporótica y los psicofármacos en pacientes con EMG son escasos. Por lo que respecta a los antipsicóticos, se cuenta con resultados contradictorios (503). Algunos de estos estudios han comunicado tasas de prevalencia más altas de fracturas osteoporóticas en pacientes con esquizofrenia crónica, parcial o totalmente independiente del empleo de antipsicóticos (504,505). En otros estudios (506-510) se han observado incrementos importantes (OR = 1,2 a 2,6) en el riesgo de fracturas relacionadas con los antipsicóticos. En el caso de los antidepresivos se observó una relación dosis-respuesta para el riesgo de fracturas (504-508). Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina al parecer se asocian a las probabilidades ajustadas más altas de fracturas osteoporóticas (OR = 1,5) (504,505,508). Un metanálisis demostró un incremento del 33% en el riesgo de fracturas con SSRI en comparación con los antidepresivos de otra clase. El cociente de riesgos para las fracturas en este metanálisis fue 1,60 para los antidepresivos y 1,59 para los antipsicóticos (511). Aunque el litio tiene una repercusión potencialmente negativa en el metabolismo óseo (470) se relaciona con menos riesgo de fracturas (OR = 0,6) y, por tanto, al parecer protege contra las fracturas (504,505).

## **Enfermedades genitourinarias del hombre y la mujer y complicaciones del embarazo**

### *Disfunción sexual en pacientes con EMG*

La disfunción sexual en los pacientes con EMG ha recibido escasa atención de parte de los profesionales clínicos (512,513). Esta escasa concienciación tiene una repercusión negativa importante en la satisfacción de los pacientes con el tratamiento, el cumplimiento, la calidad de vida y la relación con la pareja (450). Aunque hay relativamente pocas investigaciones sistemáticas en torno a los trastornos sexuales en la esquizofrenia (514), en comparación con testigos normales, se estima que la disfunción sexual en esquizofrénicos es más frecuente (515-519) y que afecta a un 30% a un 80% de las mujeres y al 45% al 80% de los hombres (512,515,520-523). Esta disfunción puede ser secundaria a la propia enfermedad y a trastornos físicos concomitantes, o ser un efecto adverso de los antipsicóticos (520,524,525). La disfunción sexual también es un síntoma frecuente de depresión (526-539). Hasta un 70% de los pacientes con depresión pueden tener disfunción sexual (466). Alrededor del 25% de los individuos con depresión mayor pueden experimentar problemas de erección o lubricación (531).

Es probable que los pacientes con EMG tengan conductas sexuales de alto riesgo para las enfermedades de transmisión sexual. Sin embargo, los hallazgos indican que en estas personas la educación sexual tiende a producir una reducción de la conducta que conlleva riesgo sexual (532).

### *Disfunción sexual y psicofármacos*

Los psicofármacos se relacionan con la disfunción sexual (514). Hasta el momento sólo algunos estudios (534-547) han comparado de manera directa el funcionamiento sexual asociado a diferentes antipsicóticos atípicos. Estos estudios señalan que la repercusión relativa de los antipsicóticos en la disfunción sexual puede resumirse de la manera siguiente: paliperidona = risperidona > haloperidol > olanzapina  $\geq$  ziprasidona > clozapina  $\geq$  quetiapina > aripiprazol (503,520,536). Los antipsicóticos habituales producen menos disfunción sexual que la risperidona pero más que otros antipsicóticos nuevos (520,522).

El tratamiento antidepresivo (con excepción de la mirtazapina, la nefazodona y el bupropión) a menudo desencadena o exacerba la disfunción sexual, que ocurre en aproximadamente 50% de los pacientes (548). Aunque se ha comunicado la disfunción sexual con todas las clases de antidepresivos (549), los SSRI conllevan tasas más altas (550-552). Los estudios publicados indican que entre un 30% y un 60% de los pacientes tratados con SSRI pueden experimentar algún tipo de disfunción sexual provocada por el tratamiento (553,554).

### *Complicaciones durante el embarazo, EMG y psicofármacos*

Hay una amplia bibliografía en la que se comunica un incremento de las complicaciones obstétricas en las mujeres que tienen esquizofrenia (15). Durante el embarazo, es importante evaluar la tolerabilidad de los psicofármacos. La mayoría de las mujeres con una EMG no pueden dejar de tomar su medicación, ya que esto interferiría en sus actividades cotidianas, sobre todo el atender a un lactante (555). Se dispone de escasa información y hay una falta de estudios prospectivos y comparativos a gran escala, bien diseñados, durante el embarazo. Sin embargo, hasta ahora no se ha detectado ninguna interrelación entre el empleo de los AP durante el embarazo y un aumento del riesgo de malformaciones congénitas y otros efectos adversos (555,556). Entre los antidepresivos, los SSRI y, posiblemente, los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRI) se han relacionado con parto prematuro, insuficiencia respiratoria, síndrome de rebote de serotonina, hipertensión pulmonar y problemas de alimentación en el recién nacido (557-559). Así mismo, diversos estabilizadores afectivos se han asociado a malformaciones fetales, los que incluyen carbamazepina y valproato (560,561). Pruebas actuales parecen señalar que la tetralogía de Fallot no está considerablemente aumentada con el litio en comparación con la frecuencia observada en la población general (560).

## **Enfermedades estomatognáticas**

### *Salud oral y pacientes con EMG*

Se ha observado que por lo regular la salud dental es deficiente en personas con EMG (562-573). En un estudio en el que se utilizó un índice del estado mental global (DMF-T) en pacientes con trastornos mentales (principalmente esquizofrenia) hospitalizados por periodos prolongados, se observó una puntuación media de 26,74 (de una posible calificación de 32), una de las más altas comunicadas en la bibliografía (571). Según otro estudio, sólo 42% de los pacientes con esquizofrenia se cepillan sus dientes con regularidad (por lo menos dos veces al día) (573). Esta salud mental deficiente origina dificultades funcionales. En un estudio a gran escala (n = 4.769), 34,1%

de los pacientes con EMG comunicaron que los problemas de salud oral les dificultaba comer (572).

Los factores que influyen en la salud oral son: tipo, gravedad y etapa de la enfermedad mental; estado de ánimo, motivación y autoestima; falta de percepción de los problemas de salud oral; hábitos, estilo de vida (p. ej., tabaquismo) y la capacidad para mantener los propios cuidados y la asistencia dental; factores socioeconómicos; efectos de la medicación (sequedad de la boca, avidez por hidratos de carbono); y actitudes y conocimientos de los equipos de salud mental en torno a los problemas de salud mental (519,574).

#### *Salud oral y psicofármacos*

Los antipsicóticos, los antidepresivos y los estabilizadores afectivos producen xerostomía (575). Esta reducción del flujo salival modifica el entorno oral y da por resultado caries, gingivitis y periodontitis (576).

#### *Discrepancias en la asistencia sanitaria*

El estado de salud oral es un problema de salud que a menudo no se toma en cuenta en los pacientes con EMG (498) y son bajas las tasas de exploración dental en los 12 meses previos (569,577-579). En un estudio de una población psiquiátrica mixta, 15% no habían acudido a un dentista en los últimos dos años (579), en tanto que en otro, sólo un 31% más de los pacientes con esquizofrenia había consultado a un dentista durante un periodo de tres años (577). En el último estudio, la falta de asistencia a las consultas dentales anuales se predijo basándose en el diagnóstico de toxicomanías, estado legal involuntario, vivir en una residencia para enfermos mentales, ingreso a un centro psiquiátrico durante un mínimo de 30 días y género sexual masculino, mientras que el tratamiento con clozapina, un nuevo fármaco antipsicótico, las consultas externas por lo menos cada mes y la edad de > 50 años se relacionaron con menos riesgo de asistencia dental inadecuada.

Considerados en conjunto estos hallazgos confirman la urgente necesidad de un programa de intervención para mejorar los desenlaces de la salud oral en pacientes con EMG, al facilitar el acceso a la asistencia dental y abordar los factores modificables tales como el tabaquismo y los efectos secundarios de la medicación (571,572), sobre todo porque las enfermedades orales son prevenibles y la desigualdad social en la salud oral es evitable (580). Así mismo, las mejoras en el estado de salud dental y la asistencia dental son relevantes, ya que un estado dental deficiente se relaciona con endocarditis y disminuye las oportunidades sociales y de trabajo.

#### *Otros trastornos de la salud física en personas con EMG*

Este análisis de ninguna manera es exhaustivo. Conjeturamos que tal vez la mayor parte de las enfermedades orgánicas se presentan con más frecuencia en pacientes con EMG, lo cual en sí es un factor de vulnerabilidad (567). Las enfermedades hematológicas, que por sí solas pueden ser problemas primarios en los pacientes con EMG, a menudo se han descrito en la bibliografía como posibles complicaciones graves de los psicofármacos. Los antipsicóticos (p. ej., clozapina, haloperidol, olanzapina, fenotiazinas, quetiapina, risperidona y ziprasidona), los antidepresivos (p. ej., amitriptilina, clomipramina e imipramina) así como el litio se relacionan con las discrasias sanguíneas. La clozapina (aproximadamente 0,8%) y las fe-

notiazinas (clorpromazina alrededor de 0,13%) son las causas más frecuentes de neutropenia y agranulocitosis relacionadas con fármacos. Los antidepresivos pocas veces se relacionan con agranulocitosis. Con el tratamiento apropiado, la mortalidad por la agranulocitosis provocada por los fármacos en los países occidentales es de un 5% a 10% (antes del empleo de antibióticos este porcentaje era del 80%) (582).

Algunos trastornos físicos, aunque importantes, pocas veces se estudian, no se notifican con la frecuencia debida o no se evalúan en forma sistemática. Aunque el estreñimiento es un efecto secundario frecuente de los antipsicóticos que puede ser grave y dar por resultado consecuencias graves e incluso muerte, es objeto de relativamente escasa atención. Las complicaciones más notificadas de este trastorno físico son íleo paralítico, retención fecal, obstrucción intestinal y perforaciones intestinales. El estreñimiento se ha comunicado muy ampliamente para la clozapina, aunque se ha relacionado también con otros antipsicóticos. La prevalencia de seguimiento en estudios aleatorizados comparativos para los diferentes antipsicóticos es: zotepina 39,6%, clozapina 21,3%, haloperidol 14,6% y risperidona 12% (583). Después de los efectos de medicamentos, factores relacionados con el estilo de vida y el tipo de alimentación pueden contribuir a la presentación de estreñimiento en las personas con EMG (vida sedentaria, escasa actividad física, dieta baja en fibra, ingesta de líquido escasa) (584). Los médicos deben detectar de manera activa y sistemática y dar seguimiento a los síntomas y posibles complicaciones del estreñimiento (585,588).

## **CONCLUSIONES**

En resumen, se han identificado muchos trastornos físicos que son más frecuentes en individuos con EMG. Además de los factores modificables relacionados con el estilo de vida y los efectos secundarios de los psicofármacos, un acceso más deficiente y la calidad de la asistencia sanitaria recibida siguen siendo problemas abordables en los pacientes con EMG. Una mayor atención a nivel individual y del sistema a estos trastornos físicos que pueden agravar la estabilidad psiquiátrica, el cumplimiento del tratamiento y la esperanza de vida lo mismo que la calidad de vida, mejorará los desenlaces de estas poblaciones por lo general desprotegidas en todo el mundo. Los obstáculos para la vigilancia y las intervenciones somáticas en personas con EMG se resumirán en la segunda parte de este módulo educativo, donde se proporcionarán las directrices para la vigilancia y el tratamiento lo mismo que las recomendaciones a nivel del sistema (instituciones gubernamentales y centros de asistencia a la salud) y a nivel individual (médicos, pacientes, familia).

## **Agradecimientos**

La producción de este módulo educativo es parte del Plan de Acción de la WPA para 2008-2011 y ha sido respaldado por Lugli Foundation, la Italian Society of Biological Psychiatry, Pfizer y Bristol Myers Squibb.

## **Bibliografía**

1. Harris EC, Barraclough B. Excess mortality of mental disorder. *Br J Psychiatry* 1998;173:11-53.
2. Brown S. Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1997;171:502-8.

3. Allebeck P. Schizophrenia: a life-shortening disease. *Schizophr Bull* 1989;15:81-9.
4. Holt RIG, Peveler RC. Diabetes and cardiovascular risk in severe mental illness: a missed opportunity and challenge for the future. *Pract Diab Int* 2010;27:79-84.
5. Rossler W, Salize HJ, van Os J et al. Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15:399-409.
6. Roshanaei-Moghaddam B, Katon W. Premature mortality from general medical illnesses among persons with bipolar disorder: a review. *Psychiatr Serv* 2009;60:147-56.
7. Tidemalm D, Waern M, Stefansson CG et al. Excess mortality in persons with severe mental disorder in Sweden: a cohort study of 12 103 individuals with and without contact with psychiatric services. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2008;4:23.
8. Laursen TM, Munk-Olsen T, Nordentoft M et al. Increased mortality among patients admitted with major psychiatric disorders: a register-based study comparing mortality in unipolar depressive disorder, bipolar affective disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007;68:899-907.
9. Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2000;177:212-7.
10. Brown S, Kim M, Mitchell C et al. Twenty-five year mortality of a community cohort with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2010;196:116-21.
11. Osby U, Correia N, Brandt L et al. Time trends in schizophrenia mortality in Stockholm county, Sweden: cohort study. *BMJ* 2000;321:483-4.
12. Newman SC, Bland RC. Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: a record linkage study. *Can J Psychiatry* 1991;36:239-45.
13. Casadebaig F, Philippe A. Mortality in schizophrenia patients. 3 years follow-up of a cohort. *Encephale* 1999;25:329-37.
14. Beyer J, Kuchibhatla M, Gersing K et al. Medical comorbidity in a bipolar outpatient clinical population. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:401-4.
15. Leucht S, Burkard T, Henderson J et al. Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 2007;116:317-33.
16. 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.
17. Widerlov B, Borga P, Cullberg J et al. Epidemiology of long-term functional psychosis in three different areas in Stockholm County. *Acta Psychiatr Scand* 1989;80:40-6.
18. Joukamaa M, Heliövaara M, Knekt P et al. Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. *Br J Psychiatry* 2006;188:122-7.
19. Marder SR, Essock SM, Miller AL et al. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161:1334-49.
20. von Hausswolff-Juhlin Y, Bjartveit M, Lindstrom E, et al. Schizophrenia and physical health problems. *Acta Psychiatr Scand* 2009;119(Suppl. 438):15-21.
21. Tran E, Rouillon F, Loze JY et al. Cancer mortality in patients with schizophrenia: an 11-year prospective cohort study. *Cancer* 2009;115:3355-62.
22. Mental and Physical Health Platform. Mental and physical health charter. Bridging the gap between mental and physical health. Bruxelles: Mental and Physical Health Platform, 2008.
23. Colton CW, Manderscheid RW. Congruencies in increased mortality rates, years of potential life lost, and causes of death among public mental health clients in eight states. *Prev Chronic Dis* 2006;3:A42.
24. Tiitonen J, Lonnqvist J, Wahlbeck K et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009;374:620-7.
25. Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D et al. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J* 2005;150:1115-21.
26. Newcomer JW. Antipsychotic medications: metabolic and cardiovascular risk. *J Clin Psychiatry* 2007;68:8-13.
27. Vreeland B. Treatment decisions in major mental illness: weighing the outcomes. *J Clin Psychiatry* 2007;68:5-11.
28. Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1123-31.
29. Capasso RM, Lineberry TW, Bostwick JM et al. Mortality in schizophrenia and schizoaffective disorder: an Olmsted County, Minnesota cohort: 1950-2005. *Schizophr Res* 2008;98:287-94.
30. Robson D, Gray R. Serious mental illness and physical health problems: a discussion paper. *Int J Nurs Stud* 2007;44:457-66.
31. Parks J, Svendsen D, Singer P et al (eds). Morbidity and mortality in people with serious mental illness. Alexandria: National Association of State Mental Health Program Directors (NAS-MHPD) Medical Directors Council, 2006.
32. Maj M. Physical health care in persons with severe mental illness: a public health and ethical priority. *World Psychiatry* 2009;8:1-2.
33. Lawrence D, Stephen K. Inequalities in health care provision for people with severe mental illness. *J Psychopharmacol* (in press).
34. McIntyre RS, Soczynska JK, Beyer JL et al. Medical comorbidity in bipolar disorder: re-prioritizing unmet needs. *Curr Opin Psychiatry* 2007;20:406-16.
35. Nasrallah HA, Meyer JM, Goff DC et al. Low rates of treatment for hypertension, dyslipidemia and diabetes in schizophrenia: data from the CATIE schizophrenia trial sample at baseline. *Schizophr Res* 2006;86:15-22.
36. Roberts L, Roalfe A, Wilson S et al. Physical health care of patients with schizophrenia in primary care: a comparative study. *Fam Practice* 2007;24:34-40.
37. Osborn DP, King MB, Nazareth I. Participation in screening for cardiovascular risk by people with schizophrenia or similar mental illnesses: cross sectional study in general practice. *BMJ* 2003;326:1122-3.
38. Fagiolini A, Goracci A. The effects of undertreated chronic medical illnesses in patients with severe mental disorders. *J Clin Psychiatry* 2009;70:22-9.
39. 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.
40. Kisely S, Campbell LA, Wang Y. Treatment of ischaemic heart disease and stroke in individuals with psychosis under universal healthcare. *Br J Psychiatry* 2009;195:545-50.
41. Kisely S, Smith M, Lawrence D et al. Inequitable access for mentally ill patients to some medically necessary procedures. *CMAJ* 2007;176:779-84.
42. Chan M. Equity, social determinants and public health programmes. In: Blas E, Sivasankara Kurup A (eds). Equity, social determinants and public health programmes. Geneva: World Health Organization, 2010:1-2.
43. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 2005;366:1197-209.
44. Mather AA, Cox BJ, Enns MW et al. Associations of obesity with psychiatric disorders and suicidal behaviors in a nationally representative sample. *J Psychosom Res* 2009;66:277-85.

45. McElroy SL. Obesity in patients with severe mental illness: overview and management. *J Clin Psychiatry* 2009;70:12-21.
46. World Health Organization. Global strategy on diet, physical activity and health. Geneva: World Health Organization, 2003.
47. Bray GA. Obesity: the disease. *J Med Chem* 2006;49:4001-7.
48. Bray GA, Wilson JF. In the clinic. Obesity. *Ann Intern Med* 2008;149:ITC4-1-15.
49. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. Bethesda: National Institutes of Health, 1998.
50. Holt R, Peveler R. Obesity, serious mental illness and antipsychotic drugs. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:665-79.
51. Allison DB, Fontaine KR, Manson JE et al. Annual deaths attributable to obesity in the United States. *JAMA* 1999;282:1530-8.
52. McKeigue PM, Shah B, Marmot MG. Relation of central obesity and insulin resistance with high diabetes prevalence and cardiovascular risk in South Asians. *Lancet* 1991;337:382-6.
53. Misra A, Vikram NK, Gupta R et al. Waist circumference cutoff points and action levels for Asian Indians for identification of abdominal obesity. *Int J Obes* 2006; 30:106-11.
54. Ko GT, Chan JC, Cockram CS et al. Prediction of hypertension, diabetes, dyslipidaemia or albuminuria using simple anthropometric indexes in Hong Kong Chinese. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23:1136-42.
55. Raji A, Seely EW, Arky RA et al. Body fat distribution and insulin resistance in healthy Asian Indians and Caucasians. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5366-71.
56. Deurenberg-Yap M, Chew SK, Lin VF et al. Relationships between indices of obesity and its co-morbidities in multi-ethnic Singapore. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:1554-62.
57. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the metabolic syndrome: 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.
58. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. [www.idf.org](http://www.idf.org).
59. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006;23:469-80.
60. Oka R, Kobayashi J, Yagi K et al. Reassessment of the cutoff values of waist circumference and visceral fat area for identifying Japanese subjects at risk for the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;79:474-81.
61. Examination Committee of Criteria for 'Obesity Disease' in Japan; Japan Society for the Study of Obesity. New criteria for 'obesity disease' in Japan. *Circ J* 2002;66:987-92.
62. Zhou BF; Cooperative Meta-Analysis Group of the Working Group on Obesity in China. Predictive values of body mass index and waist circumference for risk factors of certain related diseases in Chinese adults. Study on optimal cut-off points of body mass index and waist circumference in Chinese adults. *Biomed Environ Sci* 2002;15:83-96.
63. McElroy SL, Guerdjikova A, Kotwal R. Severe mental illness and obesity. In: Bermudes RA, Keck PE, McElroy SL (eds). *Managing metabolic abnormalities in the psychiatrically ill: a clinical guide for psychiatrists*. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2006:55-119.
64. Wirshing DA. Schizophrenia and obesity: impact of antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry* 2004;65:13-26.
65. Keck PE, McElroy SL. Bipolar disorder, obesity, and pharmacotherapy-associated weight gain. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1426-35.
66. Citrome L, Vreeland B. Schizophrenia, obesity, and antipsychotic medications: what can we do? *Postgrad Med* 2008;120:18-33.
67. Saarni SE, Saarni SI, Fogelholm M et al. Body composition in psychotic disorders: a general population survey. *Psychol Med* 2009;39:801-10.
68. McIntyre RS, McElroy SL, Konarski JZ et al. Substance use disorders and overweight/obesity in bipolar I disorder: preliminary evidence for competing addictions. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1352-7.
69. Petry NM, Barry D, Pietrzak RH et al. Overweight and obesity are associated with psychiatric disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychosom Med* 2008;70:288-97.
70. Simon GE, Von Korff M, Saunders K et al. Association between obesity and psychiatric disorders in the US adult population. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:824-30.
71. Monteleone P, Martiadis V, Maj M. Management of schizophrenia with obesity, metabolic, and endocrinological disorders. *Psychiatr Clin North Am* 2009;32:775-94.
72. Pack S. Poor physical health and mortality in patients with schizophrenia. *Nurs Stand* 2009;23:41-5.
73. Wildes JE, Marcus MD, Fagiolini A. Obesity in patients with bipolar disorder: a biopsychosocial-behavioral model. *J Clin Psychiatry* 2006;67:904-15.
74. Krishnan KR. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosom Med* 2005;67:1-8.
75. Gracious BL, Cook SR, Meyer AE et al. Prevalence of overweight and obesity in adolescents with severe mental illness: a cross-sectional chart review. *J Clin Psychiatry* 2010;71:949-54.
76. Ryan MC, Flanagan S, Kinsella U et al. The effects of atypical antipsychotics on visceral fat distribution in first episode, drug-naive patients with schizophrenia. *Life Sci* 2004;74:1999-2008.
77. Maina G, Salvi V, Vitalucci A et al. Prevalence and correlates of overweight in drug-naive patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2008;110:149-55.
78. Citrome L, Blonde L, Damatarca C. Metabolic issues in patients with severe mental illness. *South Med J* 2005;98:714-20.
79. Coodin S. Body mass index in persons with schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2001;46:549-55.
80. Strassnig M, Brar JS, Ganguli R. Body mass index and quality of life in community-dwelling patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2003;62:73-6.
81. McIntyre RS, Konarski JZ, Wilkins K et al. Obesity in bipolar disorder and major depressive disorder: results from a national community health survey on mental health and well-being. *Can J Psychiatry* 2006;51:274-80.
82. Scott KM, McGee MA, Wells JE et al. Obesity and mental disorders in the adult general population. *J Psychosom Res* 2008;64:97-105.
83. McElroy SL, Kotwal R, Malhotra S et al. Are mood disorders and obesity related? A review for the mental health professional. *J Clin Psychiatry* 2004;65:634-51.
84. Simon GE, Ludman EJ, Linde JA et al. Association between obesity and depression in middle-aged women. *Gen Hosp Psychiatry* 2008;30:32-9.
85. Kluge M, Schuld A, Himmerich H et al. Clozapine and olanzapine are associated with food craving and binge eating: results from a randomized double-blind study. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:662-6.

86. Gebhardt S, Haberhausen M, Krieg JC et al. Clozapine/olanzapine-induced recurrence or deterioration of binge eating-related eating disorders. *J Neural Transm* 2007;114:1091-5.
87. Vieweg WV, Levy JR, Fredrickson SK et al. Psychotropic drug considerations in depressed patients with metabolic disturbances. *Am J Med* 2008;121:647-55.
88. Allison DB, Mentore JL, Heo M et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999;156:1686-96.
89. Allison DB, Newcomer JW, Dunn AL et al. Obesity among those with mental disorders: a National Institute of Mental Health meeting report. *Am J Prev Med* 2009;36:341-50.
90. American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:596-601.
91. Bech P, Vendsborg PJ, Rafaelson OJ. Lithium maintenance treatment of manic-melancholic patients: its role in the daily routine. *Acta Psychiatr Scand* 1976;53:70-81.
92. Citrome L. Risk-benefit analysis of available treatments for schizophrenia. *Psychiatric Times* 2007;1:27-30.
93. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J et al. Guidelines for biological treatment of schizophrenia, Part 1: Acute treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2005;6:132-91.
94. Haddad PM, Sharma SG. Adverse effects of atypical antipsychotics; differential risk and clinical implications. *CNS Drugs* 2007;21:911-36.
95. Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects. A comprehensive literature review. *CNS Drugs* 2005;19:1-93.
96. Scheen AJ, De Hert MA. Abnormal glucose metabolism in patients treated with antipsychotics. *Diabetes Metab* 2007;33:169-75.
97. Scheen A, van Winkel R, De Hert M. Traitement neuroleptique et troubles métaboliques. *Med Mal Metabol* 2008;2:593-9.
98. Stahl SM, Mignon L, Meyer JM. Which comes first: atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risk? *Acta Psychiatr Scand* 2009;119:171-9.
99. Torrent C, Amann B, Sanchez-Moreno J et al. Weight gain in bipolar disorder: pharmacological treatment as a contributing factor. *Acta Psychiatr Scand* 2008;118:4-18.
100. Daumit GL, Goff DC, Meyer JM et al. Antipsychotic effects on estimated 10-year coronary heart disease risk in the CATIE schizophrenia study. *Schizophr Res* 2008;105:175-87.
101. Goff DC, Sullivan LM, McEvoy JP et al. A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. *Schizophr Res* 2005;80:45-53.
102. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008;371:1085-97.
103. Leucht S, Corves C, Arbter D et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009;373:31-41.
104. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209-23.
105. Parsons B, Allison DB, Loebel A et al. Weight effects associated with antipsychotics: a comprehensive database analysis. *Schizophr Res* 2009;110:103-10.
106. Coccarello R, Moles A. Potential mechanisms of atypical antipsychotic-induced metabolic derangement: clues for understanding obesity and novel drug design. *Pharmacol Ther* 2010;127:210-51.
107. Leucht S, Burkard T, Henderson JH et al. Physical illness and schizophrenia. A review of the evidence. Cambridge: Cambridge University Press, 2007.
108. Bobes J, Rejas J, Garcia-Garcia M et al. Weight gain in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine or haloperidol: results of the Eire Study. *Schizophr Res* 2003;62:77-88.
109. De Hert M, Dobbelaere M, Sheridan EM et al. Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. *Eur Psychiatry* (in press).
110. Newcomer JW. Comparing the safety and efficacy of atypical antipsychotics in psychiatric patients with comorbid medical illnesses. *J Clin Psychiatry* 2009;70:30-6.
111. Newcomer JW. Medical risk in patients with bipolar disorder and schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2006;67:25-30.
112. American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *J Clin Psychiatry* 2004;65:267-72.
113. Alvarez-Jimenez M, Gonzalez-Blanch C, Crespo-Facorro B et al. Antipsychotic-induced weight gain in chronic and first-episode psychotic disorders: a systematic critical reappraisal. *CNS Drugs* 2008;22:547-62.
114. Correll CU, Manu P, Olshanskiy V et al. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA* 2009;302:1765-73.
115. Saddichha S, Ameen S, Akhtar S. Incidence of new onset metabolic syndrome with atypical antipsychotics in first episode schizophrenia: a six-week prospective study in Indian female patients. *Schizophr Res* 2007;95:247.
116. Fava M, Judge R, Hoog SL et al. Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depressive disorder: changes in weight with long-term treatment. *J Clin Psychiatry* 2000;61:863-7.
117. Vanina Y, Podolskaya A, Sedky K et al. Body weight changes associated with psychopharmacology. *Psychiatr Serv* 2002;53:842-7.
118. Fagiolini A, Chengappa KN, Soreca I et al. Bipolar disorder and the metabolic syndrome: causal factors, psychiatric outcomes and economic burden. *CNS Drugs* 2008;22:655-69.
119. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL et al. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:481-9.
120. Bray GA, Greenway FL. Pharmacological treatment of the overweight patient. *Pharmacol Rev* 2007;59:151-84.
121. Nasrallah HA. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Mol Psychiatry* 2008;13:27-35.
122. Reynolds GP, Kirk SL. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment – pharmacological mechanisms. *Pharmacol Ther* 2010;125:169-79.
123. Stein K. When essential medications provoke new health problems: the metabolic effects of second-generation antipsychotics. *J Am Diet Assoc* 2010;110:992-1001.
124. Bostwick JM. A generalist's guide to treating patients with depression with an emphasis on using side effects to tailor antidepressant therapy. *Mayo Clin Proc* 2010;85:538-50.
125. Papakostas GI. The efficacy, tolerability, and safety of contemporary antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2010;71:e03.
126. Citrome L. Iloperidone for schizophrenia: a review of the efficacy and safety profile for this newly commercialised second-generation antipsychotic. *Int J Clin Pract* 2009;63:1237-48.
127. Poyurovsky M, Pashinian A, Gil-Ad I et al. Olanzapine-induced weight gain in patients with first-episode schizophrenia: a do-

- uble-blind, placebo-controlled study of fluoxetine addition. *Am J Psychiatry* 2002;159:1058-60.
128. Tohen M, Vieta E, Calabrese J et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1079-88.
  129. Barak Y, Aizenberg D. Switching to aripiprazole as a strategy for weight reduction: a meta-analysis in patients suffering from schizophrenia. *J Obes* (in press).
  130. Weiden PJ, Newcomer JW, Loebel AD et al. Long-term changes in weight and plasma lipids during maintenance treatment with ziprasidone. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:985-94.
  131. Vehof J, Al Hadithy AFY, Burger H et al. BMI and rs1455832 SNP of the ROBO1 gene: association analysis in patients using antipsychotics. *Schizophr Res* 2010;117:552-3.
  132. Mulder H, Franke B, van der Beek AA et al. The association between HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:338-43.
  133. Mulder H, Cohen D, Scheffer H et al. HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: a replication study. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:16-20.
  134. Risselada AJ, Vehof J, Bruggeman R et al. Association between HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients using antipsychotics: a replication study. *Pharmacogenomics* (in press).
  135. Opgen-Rhein C, Brandl EJ, Muller DJ et al. Association of HTR2C, but not LEP or INSIG2, genes with antipsychotic-induced weight gain in a German sample. *Pharmacogenomics* 2010;11:773-80.
  136. Gregoor JG, van der Weide J, Mulder W et al. Polymorphisms of the LEP- and LEPR gene and obesity in patients using antipsychotic medication. *J Clin Psychopharmacol* 2009;26:21-5.
  137. Li C, Ford ES. Definition of the metabolic syndrome: what's new and what predicts risk? *Metab Syndr Relat Disord* 2006;4:237-51.
  138. Bhargava A. A longitudinal analysis of the risk factors for diabetes and coronary heart disease in the Framingham Offspring Study. *Popul Health Metr* 2003;1:3.
  139. Grundy SM. Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1093-100.
  140. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2595-600.
  141. Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH et al. Components of the "metabolic syndrome" and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:3120-7.
  142. Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK et al. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2002;156:1070-7.
  143. Fagiolini A, Frank E, Scott JA et al. Metabolic syndrome in bipolar disorder: findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians. *Bipolar Disord* 2005;7:424-30.
  144. Katon W, Maj M, Sartorius N (eds). *Depression and diabetes*. Chichester: Wiley-Blackwell, 2010.
  145. Pothiwala P, Jain SK, Yaturu S. Metabolic syndrome and cancer. *Metab Syndr Relat Disord* 2009;7:279-88.
  146. Giovannucci E. Metabolic syndrome, hyperinsulinemia, and colon cancer: a review. *Am J Clin Nutr* 2007;86:s836-42.
  147. Gale EA. The myth of the metabolic syndrome. *Diabetologia* 2005;48:1679-83.
  148. Moebus S, Stang A. The metabolic syndrome – a controversial diagnostic concept. *Herz* 2007;32:529-40.
  149. Pacholczyk M, Ferenc T, Kowalski J. The metabolic syndrome. Part I: definitions and diagnostic criteria for its identification. *Epidemiology and relationship with cardiovascular and type 2 diabetes risk*. *Postepy Hig Med Dosw* 2008;62:530-42.
  150. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
  151. Pollex RL, Hanley AJ, Zinman B et al. Metabolic syndrome in aboriginal Canadians: prevalence and genetic associations. *Atherosclerosis* 2006;184:121-9.
  152. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the US. *Diabetes Care* 2005;28:2745-9.
  153. Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gomez-Perez FJ et al. Prevalence and characteristics of early-onset type 2 diabetes in Mexico. *Am J Med* 2002;113:569-74.
  154. Florez H, Silva E, Fernandez V et al. Prevalence and risk factors associated with the metabolic syndrome and dyslipidemia in White, Black, Amerindian and Mixed Hispanics in Zulia State, Venezuela. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;69:63-77.
  155. De Hert MA, van Winkel R, Van Eyck D et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication. *Schizophr Res* 2006;83:87-93.
  156. Saari KM, Lindeman SM, Viilo KM et al. A 4-fold risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia: the Northern Finland 1966 Birth Cohort study. *J Clin Psychiatry* 2005;66:559-63.
  157. Cohn T, Prud'homme D, Streiner D et al. Characterizing coronary heart disease risk in chronic schizophrenia: high prevalence of the metabolic syndrome. *Can J Psychiatry* 2004;49:753-60.
  158. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res* 2005;80:19-32.
  159. Meyer J, Loh C, Leckband SG et al. Prevalence of the metabolic syndrome in veterans with schizophrenia. *J Psychiatr Pract* 2006;12:5-10.
  160. Correll CU, Frederickson AM, Kane JM et al. Metabolic syndrome and the risk of coronary heart disease in 367 patients treated with second-generation antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2006;67:575-83.
  161. Hagg S, Lindblom Y, Mjorndal T et al. High prevalence of the metabolic syndrome among a Swedish cohort of patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21:93-8.
  162. Lamberti JS, Olson D, Crilly JF et al. Prevalence of the metabolic syndrome among patients receiving clozapine. *Am J Psychiatry* 2006;163:1273-6.
  163. Mackin P, Bishop D, Watkinson H et al. Metabolic disease and cardiovascular risk in people treated with antipsychotics in the community. *Br J Psychiatry* 2007;191:23-9.
  164. Tirupati S, Chua LE. Obesity and metabolic syndrome in a psychiatric rehabilitation service. *Aust N Z J Psychiatry* 2007;41:606-10.
  165. Srisurapanont M, Likhitsathian S, Boonyanaruthee V et al. Metabolic syndrome in Thai schizophrenic patients: a naturalistic one-year follow-up study. *BMC Psychiatry* 2007;7:14.
  166. Rejas J, Bobes J, Arango C et al. Concordance of standard and modified NCEP ATP III criteria for identification of metabolic syndrome in outpatients with schizophrenia treated with antipsychotics: a corollary from the CLAMORS study. *Schizophr Res* 2008;99:23-8.
  167. Arango C, Bobes J, Aranda P et al. A comparison of schizophrenia outpatients treated with antipsychotics with and without metabolic syndrome: findings from the CLAMORS study. *Schizophr Res* 2008;104:1-12.
  168. Meyer JM, Stahl SM. The metabolic syndrome and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2009;119:4-14.

169. Garcia-Portilla MP, Saiz PA, Benabarre A et al. The prevalence of metabolic syndrome in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2008;106:197-201.
170. Bobes J, Arango C, Aranda P et al. Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with schizoaffective disorder treated with antipsychotics: results from the CLAMORS study. *Eur Psychiatry* (in press).
171. Basu R, Brar JS, Chengappa KN et al. The prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizoaffective disorder - bipolar subtype. *Bipolar Disord* 2004;6:314-8.
172. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* (in press).
173. Hasnain M, Fredrickson SK, Vieweg WV et al. Metabolic syndrome associated with schizophrenia and atypical antipsychotics. *Curr Diab Rep* 2010;10:209-16.
174. De Hert M, Mittoux A, He Y et al. Metabolic parameters in the short- and long-term treatment of schizophrenia with sertindole or risperidone. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (in press).
175. De Hert M, Mittoux A, He Y et al. A head-to-head comparison of sertindole and risperidone on metabolic parameters. *Schizophr Res* 2010;123:276-7.
176. Vancampfort D, Knapen J, Probst M et al. Considering a frame of reference for physical activity research related to the cardiometabolic risk profile in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2010;177:271-9.
177. Buckley PF, Miller DD, Singer B et al. Clinicians' recognition of the metabolic adverse effects of antipsychotic medications. *Schizophr Res* 2005;79:281-8.
178. Newcomer JW, Nasrallah HA, Loebel AD. The Atypical Antipsychotic Therapy and Metabolic Issues National Survey: practice patterns and knowledge of psychiatrists. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:S1-6.
179. Cavanagh MR, Hancock E, Taylor DM et al. A UK audit of screening for the metabolic side effects of antipsychotics in community patients. *Schizophr Bull* 2007;33:1397-403.
180. Lambert TJ, Newcomer JW. Are the cardiometabolic complications of schizophrenia still neglected? Barriers to care. *Med J Aust* 2009;190:S39-42.
181. Morrato EH, Druss B, Hartung DM et al. Metabolic testing rates in 3 state Medicaid programs after FDA warnings and ADA/APA recommendations for second-generation antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:17-24.
182. Morrato EH, Newcomer JW, Kamat S et al. Metabolic screening after the American Diabetes Association's consensus statement on antipsychotic drugs and diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1037-42.
183. Morrato EH, Cuffel B, Newcomer JW et al. Metabolic risk status and second-generation antipsychotic drug selection: a retrospective study of commercially insured patients. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:26-32.
184. Morrato EH, Nicol GE, Maahs D et al. Metabolic screening in children receiving antipsychotic drug treatment. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010;164:344-51.
185. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-53.
186. World Health Organization Department of Noncommunicable Disease Surveillance. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization, 1999.
187. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999;16:442-3.
188. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
189. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care* 2004;27:2444-9.
190. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI et al. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:e13-8.
191. Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr et al. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation* 2004;109:551-6.
192. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003;9:237-52.
193. Bloomgarden ZT. Definitions of the insulin resistance syndrome: the 1st World Congress on the Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes Care* 2004;27:824-30.
194. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome - a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-62.
195. Whiting D, Unwin N, Roglic G. Diabetes: equity and social determinant. In: Blas E, Sivasankara Kurup A (eds). Equity, social determinant and public health programmes. Geneva: World Health Organization, 2010:77-94.
196. Qin L, Knol MJ, Corpeleijn E et al. Does physical activity modify the risk of obesity for type 2 diabetes: a review of epidemiological data. *Eur J Epidemiol* 2010;25:5-12.
197. Jeon CY, Lokken RP, Hu FB et al. Physical activity of moderate intensity and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2007;30:744-52.
198. Rana JS, Li TY, Manson JE et al. Adiposity compared with physical inactivity and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2007;30:53-8.
199. Weinstein AR, Sesso HD, Lee IM et al. Relationship of physical activity vs body mass index with type 2 diabetes in women. *JAMA* 2004;292:1188-94.
200. Siegel LC, Sesso HD, Bowman TS et al. Physical activity, body mass index, and diabetes risk in men: a prospective study. *Am J Med* 2009;122:1115-21.
201. Hu G, Lindstrom J, Valle TT et al. Physical activity, body mass index, and risk of type 2 diabetes in patients with normal or impaired glucose regulation. *Arch Intern Med* 2004;164:892-6.
202. Hartemink N, Boshuizen HC, Nagelkerke NJ et al. Combining risk estimates from observational studies with different exposure cutpoints: a meta-analysis on body mass index and diabetes type 2. *Am J Epidemiol* 2006;163:1042-52.
203. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. *Diabet Med* 2007;24:451-63.
204. Hu FB, Leitzmann MF, Stampfer MJ et al. Physical activity and television watching in relation to risk for type 2 diabetes mellitus in men. *Arch Intern Med* 2001;161:1542-8.
205. Hu FB, Sigal RJ, Rich-Edwards JW et al. Walking compared with vigorous physical activity and risk of type 2 diabetes in women: a prospective study. *JAMA* 1999;282:1433-9.
206. Patja K, Jousilahti P, Hu G et al. Effects of smoking, obesity and physical activity on the risk of type 2 diabetes in middle-aged Finnish men and women. *J Intern Med* 2005;258:356-62.
207. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.

208. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
209. Holt RI, Peveler RC. Association between antipsychotic drugs and diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:125-35.
210. Bushe C, Holt R. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2004;47:S67-S71.
211. McIntyre RS, Konarski JZ, Misener VL et al. Bipolar disorder and diabetes mellitus: epidemiology, etiology, and treatment implications. *Ann Clin Psychiatry* 2005;17:83-93.
212. van Winkel R, De Hert M, Van Eyck D et al. Screening for diabetes and other metabolic abnormalities in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: evaluation of incidence and screening methods. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1493-500.
213. Barnett AH, Mackin P, Chaudhry I et al. Minimising metabolic and cardiovascular risk in schizophrenia: diabetes, obesity and dyslipidaemia. *J Psychopharmacol* 2007;21:357-73.
214. van Winkel R, De Hert M, Van Eyck D et al. Prevalence of diabetes and the metabolic syndrome in a sample of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2008;10:342-8.
215. Regenold WT, Thapar RK, Marano C et al. Increased prevalence of type 2 diabetes mellitus among psychiatric inpatients with bipolar I affective and schizoaffective disorders independent of psychotropic drug use. *J Affect Disord* 2002;70:19-26.
216. De Hert M, Mauri M, Shaw K et al. The METEOR study of diabetes and other metabolic disorders in patients with schizophrenia treated with antipsychotic drugs. I. Methodology. *Int J Methods Psychiatr Res* (in press).
217. Arroyo C, Hu FB, Ryan LM et al. Depressive symptoms and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2004;27:129-33.
218. Brown LC, Majumdar SR, Newman SC et al. History of depression increases risk of type 2 diabetes in younger adults. *Diabetes Care* 2005;28:1063-7.
219. Carnethon MR, Kinder LS, Fair JM et al. Symptoms of depression as a risk factor for incident diabetes: findings from the National Health and Nutrition Examination Epidemiologic Follow-up Study, 1971-1992. *Am J Epidemiol* 2003;158:416-23.
220. Eaton WW, Armenian H, Gallo J et al. Depression and risk for onset of type II diabetes. A prospective population-based study. *Diabetes Care* 1996;19:1097-102.
221. Everson-Rose SA, Meyer PM, Powell LH et al. Depressive symptoms, insulin resistance, and risk of diabetes in women at midlife. *Diabetes Care* 2004;27:2856-62.
222. Golden SH, Williams JE, Ford DE et al. Depressive symptoms and the risk of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care* 2004;27:429-35.
223. Kawakami N, Takatsuka N, Shimizu H et al. Depressive symptoms and occurrence of type 2 diabetes among Japanese men. *Diabetes Care* 1999;22:1071-6.
224. Palinkas LA, Lee PP, Barrett-Connor E. A prospective study of type 2 diabetes and depressive symptoms in the elderly: the Rancho Bernardo Study. *Diabet Med* 2004;21:1185-91.
225. van den Akker M, Schuurman A, Metsemakers J et al. Is depression related to subsequent diabetes mellitus? *Acta Psychiatr Scand* 2004;110:178-83.
226. Gough S, Peveler R. Diabetes and its prevention: pragmatic solutions for people with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2004;47:S106-11.
227. 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.
228. Okumura Y, Ito H, Kobayashi M et al. Prevalence of diabetes and antipsychotic prescription patterns in patients with schizophrenia: a nationwide retrospective cohort study. *Schizophr Res* 2010;119:145-52.
229. Citrome LL, Holt RI, Zachry WM et al. Risk of treatment-emergent diabetes mellitus in patients receiving antipsychotics. *Ann Pharmacother* 2007;41:1593-603.
230. Smith M, Hokins D, Peveler R et al. First versus second generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2008;192:406-11.
231. Ramaswamy K, Masand PS, Nasrallah HA. Do certain atypical antipsychotics increase the risk of diabetes? A critical review of 17 pharmacoepidemiologic studies. *Ann Clin Psychiatry* 2006;18:183-94.
232. Yood MU, DeLorenze G, Quesenberry CP Jr et al. The incidence of diabetes in atypical antipsychotic users differs according to agent – results from a multisite epidemiologic study. *Pharmacoe-pidemiol Drug Saf* 2009;18:791-9.
233. Koller EA, Doraiswamy PM. Olanzapine-associated diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2002;22:841-52.
234. Starrenburg FC, Bogers JP. How can antipsychotics cause diabetes mellitus? Insights based on receptor-binding profiles, humoral factors and transporter proteins. *Eur Psychiatry* 2009;24: 164-70.
235. Koller E, Schneider B, Bennett K et al. Clozapine-associated diabetes. *Am J Med* 2001;111:716-23.
236. Koller EA, Weber J, Doraiswamy PM et al. A survey of reports of quetiapine-associated hyperglycemia and diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry* 2004;65:857-63.
237. Koller EA, Cross JT, Doraiswamy PM et al. Risperidone-associated diabetes mellitus: a pharmacovigilance study. *Pharmacotherapy* 2003;23:735-44.
238. Guo JJ, Keck PE Jr, Corey-Lisle PK et al. Risk of diabetes mellitus associated with atypical antipsychotic use among Medicaid patients with bipolar disorder: a nested case-control study. *Pharmacotherapy* 2007;27:27-35.
239. Guo JJ, Keck PE Jr, Corey-Lisle PK et al. Risk of diabetes mellitus associated with atypical antipsychotic use among patients with bipolar disorder: a retrospective, population-based, case-control study. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1055-61.
240. 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.
241. 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.
242. Baker RA, Pikalov A, Tran QV et al. Atypical antipsychotic drugs and diabetes mellitus in the US Food and Drug Administration Adverse Event Database: a systematic Bayesian signal detection analysis. *Psychopharmacol Bull* 2009;42:11-31.
243. Bushe C, Leonard B. Association between atypical antipsychotic agents and type 2 diabetes: review of prospective clinical data. *Br J Psychiatry* 2004;47:S87-93.
244. Sussman N, Ginsberg DL, Bikoff J. Effects of nefazodone on body weight: a pooled analysis of selective serotonin reuptake inhibitor- and imipramine-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2001;62:256-60.
245. Sachs GS, Guille C. Weight gain associated with use of psychotropic medications. *J Clin Psychiatry* 1999;60:16-9.
246. Frank E, Kupfer DJ, Buhari A et al. Imipramine and weight gain during the long-term treatment of recurrent depression. *J Affect Disord* 1992;26:65-72.
247. Fernstrom MH, Kupfer DJ. Antidepressant-induced weight gain: a comparison study of four medications. *Psychiatry Res* 1988;26:265-71.
248. Garland EJ, Remick RA, Zis AP. Weight gain with antidepressants and lithium. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8:323-30.
249. Brown LC, Majumdar SR, Johnson JA. Type of antidepressant therapy and risk of type 2 diabetes in people with depression. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;79:61-7.

250. Andersohn F, Schade R, Suissa S et al. Long-term use of antidepressants for depressive disorders and the risk of diabetes mellitus. *Am J Psychiatry* 2009;166:591-8.
251. Rubin RR, Ma Y, Marrero DG et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Elevated depression symptoms, antidepressant medicine use, and risk of developing diabetes during the diabetes prevention program. *Diabetes Care* 2008;31:420-6.
252. Verrotti A, la Torre R, Trotta D et al. Valproate-induced insulin resistance and obesity in children. *Horm Res* 2009;71:125-31.
253. Pylvanen V, Pakarinen A, Knip M et al. Insulin-related metabolic changes during treatment with valproate in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006;8:643-8.
254. Masuccio F, Verrotti A, Chiavaroli V et al. Weight gain and insulin resistance in children treated with valproate: the influence of time. *J Child Neurol* 2010;25:941-7.
255. Luef GJ, Waldmann M, Sturm W et al. Valproate therapy and nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Neurol* 2004;55:729-32.
256. Pylvanen V, Knip M, Pakarinen A et al. Serum insulin and leptin levels in valproate-associated obesity. *Epilepsia* 2002;43:514-7.
257. Frayne SM, Halanych JH, Miller DR et al. Disparities in diabetes care: impact of mental illness. *Arch Intern Med* 2005;165:2631-8.
258. Desai MM, Rosenheck RA, Druss BG et al. Mental disorders and quality of diabetes care in the veterans health administration. *Am J Psychiatry* 2002;159:1584-90.
259. Subramaniam M, Chong SA, Pek E. Diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in patients with schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2003;48:345-7.
260. Taylor D, Young C, Mohamed R et al. Undiagnosed impaired fasting glucose and diabetes mellitus amongst inpatients receiving antipsychotic drugs. *J Psychopharmacol* 2005;19:182-6.
261. Cohen D, Stolk RP, Grobbee DE et al. Hyperglycemia and diabetes in patients with schizophrenia or schizoaffective disorders. *Diabetes Care* 2006;29:786-91.
262. Voruganti LP, Punthakee Z, Van Lieshout RJ et al. Dysglycemia in a community sample of people treated for schizophrenia: the Diabetes in Schizophrenia in Central-South Ontario (DiSCO) study. *Schizophr Res* 2007;96:215-22.
263. Holt RI, Abdelrahman T, Hirsch M et al. The prevalence of undiagnosed metabolic abnormalities in people with serious mental illness. *J Psychopharmacol* 2010;24:867-73.
264. Department of Health. Diabetes national service framework. London: Department of Health, 2001.
265. Jin H, Meyer JM, Jeste DV. Atypical antipsychotics and glucose dysregulation: a systematic review. *Schizophr Res* 2004;71:195-212.
266. Cohen D, Correll CU. Second-generation antipsychotic-associated diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis: mechanisms, predictors, and screening need. *J Clin Psychiatry* 2009;70:765-6.
267. Henderson DC, Cagliero E, Copeland PM et al. Elevated hemoglobin A1c as a possible indicator of diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis in schizophrenia patients receiving atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2007;68:533-41.
268. Nihalani ND, Tu X, Lamberti JS et al. Diabetic ketoacidosis among patients receiving clozapine: a case series and review of socio-demographic risk factors. *Ann Clin Psychiatry* 2007;19:105-12.
269. Wong JO, Fu JC, Hung GB. Olanzapine-induced diabetic ketoacidosis in a Chinese man. *Hong Kong Med J* 2007;13:73-4.
270. Reddymasu S, Bahta E, Levine S et al. Elevated lipase and diabetic ketoacidosis associated with aripiprazole. *JOP* 2006;7:303-5.
271. Makhzoumi ZH, McLean LP, Lee JH et al. Diabetic ketoacidosis associated with aripiprazole. *Pharmacotherapy* 2008;28:1198-202.
272. Church CO, Stevens DL, Fugate SE. Diabetic ketoacidosis associated with aripiprazole. *Diabet Med* 2005;22:1440-3.
273. Ramaswamy K, Kozma CM, Nasrallah H. Risk of diabetic ketoacidosis after exposure to risperidone or olanzapine. *Drug Saf* 2007;30:589-99.
274. Aruna PAP. Chlorpromazine induced diabetes mellitus. *J Assoc Physicians India* 1995;43:146.
275. de Boer C, Gaete HP. Neuroleptic malignant syndrome and diabetic keto-acidosis. *Br J Psychiatry* 1992;161:856-8.
276. Henriksen OM, Roder ME, Prahl JB et al. Diabetic ketoacidosis in Denmark. Incidence and mortality estimated from public health registries. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;76:51-6.
277. World Health Organization. The world health report 2003: shaping the future. Geneva: World Health Organization, 2003.
278. Mackin P. Cardiac side effects of psychiatric drugs. *Hum Psychopharmacol* 2008;23:3-14.
279. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). Geneva: World Health Organization, 2009.
280. Mendis S, Banerjee A. Cardiovascular disease: equity and social determinants. In: Blas E, Sivasankara Kurup A (eds). Equity, social determinants and public health programmes. Geneva: World Health Organization, 2010:31-48.
281. Hennekens CH. Increasing global burden of cardiovascular disease in general populations and patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007;68:4-7.
282. Smith SC Jr, Amsterdam E, Balady GJ et al. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: tests for silent and inducible ischemia: Writing Group II. *Circulation* 2000;101:E12-6.
283. Lindholm LH, Mendis S. Prevention of cardiovascular disease in developing countries. *Lancet* 2007;370:720-2.
284. Walker RW, McLarty DG, Kitange HM et al. Stroke mortality in urban and rural Tanzania. Adult Morbidity and Mortality Project. *Lancet* 2000;355:1684-7.
285. Hetemaa T, Manderbacka K, Reunanen A et al. Socioeconomic inequities in invasive cardiac procedures among patients with incident angina pectoris or myocardial infarction. *Scand J Public Health* 2006;34:116-23.
286. World Health Organization. The world health report 2002: reducing risks, promoting healthy life. Geneva: World Health Organization, 2002.
287. Sowden GL, Huffman JC. The impact of mental illness on cardiac outcomes: a review for the cardiologist. *Int J Cardiol* 2009;132:30-37.
288. Angst F, Stassen HH, Clayton PJ et al. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. *J Affect Disord* 2002;68:167-81.
289. Brown AD, Barton DA, Lambert GW. Cardiovascular abnormalities in patients with major depressive disorder: autonomic mechanisms and implications for treatment. *CNS Drugs* 2009;23:583-602.
290. Casey DE, Haupt DW, Newcomer JW et al. Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2004;65:4-18.
291. Lawrence DM, Holman CD, Jablensky AV et al. Death rate from ischaemic heart disease in Western Australian psychiatric patients 1980-1998. *Br J Psychiatry* 2003;182:31-6.
292. Osby U, Correia N, Brandt L et al. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden. *Schizophr Res* 2000;45:21-8.
293. Surtees PG, Wainwright NW, Luben RN et al. Depression and ischemic heart disease mortality: evidence from the EPIC-Norfolk United Kingdom prospective cohort study. *Am J Psychiatry* 2008;165:515-23.
294. Glassman A, Maj M, Sartorius N (eds). Depression and heart disease. Chichester: Wiley-Blackwell, 2011.

295. Garcia-Portilla MP, Saiz PA, Bascaran MT et al. Cardiovascular risk in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2009;115:302-8.
296. Carnethon MR, Biggs ML, Barzilay JI et al. Longitudinal association between depressive symptoms and incident type 2 diabetes mellitus in older adults. *The Cardiovascular Health Study. Arch Intern Med* 2007;167:801-8.
297. Laursen TM, Munk-Olsen T, Agerbo E et al. Somatic hospital contacts, invasive cardiac procedures, and mortality from heart disease in patients with severe mental disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:713-20.
298. Nicol G, Haupt D, Flavin K et al. Preliminary results of the MEAC study: metabolic effects of antipsychotics in children. *Schizophr Bull* 2009;35(Suppl. 1):32.
299. Osborn DP, 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;64:242-9.
300. Bouza C, Lopez-Cuadrado T, Amate JM. Hospital admissions due to physical disease in people with schizophrenia: a national population-based study. *Gen Hosp Psychiatry* 2010;32:156-63.
301. Kilbourne AM, Brar JS, Drayer RA et al. Cardiovascular disease and metabolic risk factors in male patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, and bipolar disorder. *Psychosomatics* 2007;48:412-7.
302. Bresee LC, Majumdar SR, Patten SB et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and disease in people with schizophrenia: a population-based study. *Schizophr Res* 2010;117:75-82.
303. Ruo B, Rumsfeld JS, Hlatky MA et al. Depressive symptoms and health-related quality of life: the Heart and Soul Study. *JAMA* 2003;290:215-21.
304. Whooley MA, de Jonge P, Vittinghoff E et al. Depressive symptoms, health behaviors, and risk of cardiovascular events in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2008;300:2379-88.
305. Correll CU, Frederickson AM, Kane JM et al. Equally increased risk for metabolic syndrome in patients with bipolar disorder and schizophrenia treated with second-generation antipsychotics. *Bipolar Disord* 2008;10:788-97.
306. De Hert M, Falissard B, Mauri M et al. Epidemiological study for the evaluation of metabolic disorders in patients with schizophrenia: the METEOR Study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18:S444.
307. De Hert M, Schreurs V, Sweers K et al. Typical and atypical antipsychotics differentially affect long-term incidence rates of the metabolic syndrome in first-episode patients with schizophrenia: a retrospective chart review. *Schizophr Res* 2008;101:295-303.
308. Meyer JM, Davis VG, Goff DC et al. Change in metabolic syndrome parameters with antipsychotic treatment in the CATIE Schizophrenia Trial: prospective data from phase 1. *Schizophr Res* 2008;101:273-86.
309. De Hert M, Schreurs V, Vancampfort D et al. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry* 2009;8:15-22.
310. Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease. A review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 2002;23:51-61.
311. Khawaja IS, Westermeyer JJ, Gajwani P et al. Depression and coronary artery disease: the association, mechanisms, and therapeutic implications. *Psychiatry* 2009;6:38-51.
312. Pratt LA, Ford DE, Crum RM et al. Depression, psychotropic medication, and risk of myocardial infarction. Prospective data from the Baltimore ECA follow-up. *Circulation* 1996;94:3123-9.
313. Barefoot JC, Schroll M. Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample. *Circulation* 1996;93:1976-80.
314. Blumenthal JA. Depression and coronary heart disease: association and implications for treatment. *Cleve Clin J Med* 2008;75: S48-53.
315. Lin HC, Hsiao FH, Pfeiffer S et al. An increased risk of stroke among young schizophrenia patients. *Schizophr Res* 2008;101:234-41.
316. Curkendall SM, Mo J, Glasser DB et al. Cardiovascular disease in patients with schizophrenia in Saskatchewan, Canada. *J Clin Psychiatry* 2004;65:715-20.
317. Lin HC, Tsai SY, Lee HC. Increased risk of developing stroke among patients with bipolar disorder after an acute mood episode: a six-year follow-up study. *J Affect Disord* 2007;100:49-54.
318. Nilsson FM, Kessing LV. Increased risk of developing stroke for patients with major affective disorder – a registry study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004;254:387-91.
319. Larson SL, Owens PL, Ford D et al. Depressive disorder, dysthymia, and risk of stroke: thirteen-year follow-up from the Baltimore epidemiologic catchment area study. *Stroke* 2001;32: 1979-83.
320. Everson SA, Roberts RE, Goldberg DE et al. Depressive symptoms and increased risk of stroke mortality over a 29-year period. *Arch Intern Med* 1998;158:1133-8.
321. Tschoner A, Engl J, Laimer M et al. Metabolic side effects of antipsychotic medication. *Int J Clin Pract* 2007;61:1356-70.
322. Garcia-Tornadu I, Ornstei A, Chamson-Reig A et al. Disruption of the dopamine D2 receptor impairs insulin secretion and causes glucose intolerance. *Endocrinology* 2010;151:1441-50.
323. Witchel HJ, Hancox JC, Nutt DJ. Psychotropic drugs, cardiac arrhythmia, and sudden death. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:58-77.
324. Cohen HW, Gibson G, Alderman MH. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents. *Am J Med* 2000;108:2-8.
325. Appleby L, Thomas S, Ferrier N et al. Sudden unexplained death in psychiatric in-patients. *Br J Psychiatry* 2000;176:405-6.
326. Ruschena D, Mullen PE, Burgess P et al. Sudden death in psychiatric patients. *Br J Psychiatry* 1998;172:331-6.
327. Ray WA, Chung CP, Murray KT et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2009;360:225-235.
328. Alvarez PA, Pahissa J. QT alterations in psychopharmacology: proven candidates and suspects. *Curr Drug Saf* 2010;5:97-104.
329. Pies RW. Antipsychotics: the heart of the problem. *Psychiatric Times* 2001;18:26-8.
330. Elbe D, Savage R. How does this happen? Part I: mechanisms of adverse drug reactions associated with psychotropic medications. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;19:40-5.
331. Glassman AH, Bigger JT. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001;158:1774-82.
332. Mehtonen OP, Aranko K, Malkonen L et al. A survey of sudden death associated with the use of antipsychotic or antidepressant drugs: 49 cases in Finland. *Acta Psychiatr Scand* 1991;84: 58-64.
333. Ray WA, Meredith S, Thapa PB et al. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:1161-7.
334. Hennessy S, Bilker WB, Knauss JS et al. Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in patients taking antipsychotic drugs: cohort study using administrative data. *BMJ* 2002;325:1070.
335. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN et al. Thioridazine and sudden unexplained death in psychiatric in-patients. *Br J Psychiatry* 2002;180:515-22.
336. Ames D, Camm J, Cook P et al. Comment minimiser les risques associes a un allongement significatif de l'intervalle QTc chez les personnes souffrant de schizophrenie. *Recommanda-*

- tions consensuelles du Cardiac Safety in Schizophrenia Group (CSISG). *Encephale* 2002;28:552-62.
337. Thomas SH, Drici MD, Hall GC et al. Safety of sertindole versus risperidone in schizophrenia: principal results of the sertindole cohort prospective study (SCoP). *Acta Psychiatr Scand* 2010;122:345-55.
  338. Strom BL, Faich GA, Reynolds RF et al. The Ziprasidone Observational Study of Cardiac Outcomes (ZODIAC): design and baseline subject characteristics. *J Clin Psychiatry* 2008;69:114-21.
  339. Strom BL, Eng SM, Faich G et al. Comparative mortality associated with ziprasidone and olanzapine in real-world use among 18,154 patients with schizophrenia: the Ziprasidone Observational Study of Cardiac Outcomes (ZODIAC). *Am J Psychiatry* (in press).
  340. Kilbourne AM, Welsh D, McCarthy JF et al. Quality of care for cardiovascular disease-related conditions in patients with and without mental disorders. *J Gen Intern Med* 2008;23:1628-33.
  341. Weiss AP, Henderson DC, Weilburg JB et al. Treatment of cardiac risk factors among patients with schizophrenia and diabetes. *Psychiatr Serv* 2006;57:1145-52.
  342. Morrato EH, Newcomer JW, Allen RR et al. Prevalence of baseline serum glucose and lipid testing in users of second-generation antipsychotic drugs: a retrospective, population-based study of Medicaid claims data. *J Clin Psychiatry* 2008;69:316-22.
  343. Raedler TJ. Cardiovascular aspects of antipsychotics. *Curr Opin Psychiatry* 2010;23:574-81.
  344. Hippisley-Cox J, Parker C, Coupland C et al. Inequalities in the primary care of patients with coronary heart disease and serious mental health problems: a cross-sectional study. *Heart* 2007;93:1256-62.
  345. Druss BG, Bradford DW, Rosenheck RA et al. Mental disorders and use of cardiovascular procedures after myocardial infarction. *JAMA* 2000;283:506-11.
  346. Rathore SS, Wang Y, Druss BG et al. Mental disorders, quality of care, and outcomes among older patients hospitalized with heart failure: an analysis of the national heart failure project. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:1402-8.
  347. Sacks M, Dermatis H, Looser-Ott S et al. Undetected HIV infection among acutely ill psychiatric inpatients. *Am J Psychiatry* 1992;149:544-5.
  348. Volavka J, Convit A, Czobor P et al. HIV seroprevalence and risk behaviors in psychiatric inpatients. *Psychiatry Res* 1991;39:109-14.
  349. Lee HK, Travin S, Bluestone H. HIV-1 in inpatients. *Hosp Commun Psychiatry* 1992;43:181-2.
  350. Empfield M, Cournos F, Meyer I et al. HIV seroprevalence among homeless patients admitted to a psychiatric inpatient unit. *Am J Psychiatry* 1993;150:47-52.
  351. Meyer I, McKinnon K, Cournos F et al. HIV seroprevalence among long-stay patients in a state psychiatric hospital. *Hosp Commun Psychiatry* 1993;44:282-4.
  352. Susser E, Valencia E, Conover S. Prevalence of HIV infection among psychiatric patients in a New York City men's shelter. *Am J Public Health* 1993;83:568-70.
  353. Stewart DL, Zuckerman CJ, Ingle JM. HIV seroprevalence in a chronically mentally ill population. *J Natl Med Assoc* 1994;86:519-23.
  354. Cournos F, Horwath E, Guido JR et al. HIV-1 infection at two public psychiatric hospitals in New York City. *AIDS Care* 1994;6:443-52.
  355. Naber D, Pajonk FG, Perro C et al. Human immunodeficiency virus antibody test and seroprevalence in psychiatric patients. *Acta Psychiatr Scand* 1994;89:358-61.
  356. Dasananjali T. The prevalence of HIV infection among mentally ill offenders in Thailand. *J Med Assoc Thai* 1994;77:257-60.
  357. Chen CH. Seroprevalence of human immunodeficiency virus infection among Chinese psychiatric patients in Taiwan. *Acta Psychiatr Scand* 1994;89:441-2.
  358. Schwartz-Watts D, Montgomery LD, Morgan DW. Seroprevalence of human immunodeficiency virus among inpatient pretrial detainees. *Bull Am Acad Psychiatry Law* 1995;23:285-8.
  359. Ayuso-Mateos JL, Montanes F, Lastra I et al. HIV infection in psychiatric patients: an unlinked anonymous study. *Br J Psychiatry* 1997;170:181-5.
  360. Rosenberg SD, Goodman LA, Osher FC et al. Prevalence of HIV, hepatitis B, and hepatitis C in people with severe mental illness. *Am J Publ Health* 2001;91:31-7.
  361. Blank MB, Mandell DS, Aiken L et al. Co-occurrence of HIV and serious mental illness among Medicaid recipients. *Psychiatr Serv* 2002;53:868-73.
  362. Baillargeon J, Ducate S, Pulvino J et al. The association of psychiatric disorders and HIV infection in the correctional setting. *Ann Epidemiol* 2003;13:606-12.
  363. Chafetz L, White MC, Collins-Bride G et al. The poor general health of the severely mentally ill: impact of schizophrenic diagnosis. *Commun Ment Health J* 2005;41:169-84.
  364. Cournos F, McKinnon K, Sullivan G. Schizophrenia and comorbid human immunodeficiency virus or hepatitis C virus. *J Clin Psychiatry* 2005;66:27-33.
  365. Sewell DD. Schizophrenia and HIV. *Schizophr Bull* 1996;22:465-73.
  366. Carey MP, Carey KB, Kalichman SC. Risk for human immunodeficiency virus (HIV) infection among persons with severe mental illnesses. *Clin Psychol Rev* 1997;17:271-91.
  367. Carey M, Weinhardt L, Carey K. Prevalence of infection with HIV among the seriously mentally ill: review of the research and implications for practice. *Prof Psychol Res Pr* 1995;26:262-8.
  368. Cournos F, McKinnon K. HIV seroprevalence among people with severe mental illness in the United States: a critical review. *Clin Psychol Rev* 1997;17:259-69.
  369. McKinnon K, Cournos F. HIV infection linked to substance use among hospitalized patients with severe mental illness. *Psychiatr Serv* 1998;49:1269.
  370. De Hert M, Trappeniers L, Wampers M et al. Knowledge about HIV in people with schizophrenia. A general population comparison. *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses* (in press).
  371. Dixon L, Haas G, Weiden PJ et al. Drug abuse in schizophrenic patients: clinical correlates and reasons for use. *Am J Psychiatry* 1991;148:224-30.
  372. Drake RE, Wallach MA. Substance abuse among the chronic mentally ill. *Hosp Commun Psychiatry* 1989;40:1041-6.
  373. Coverdale JH, Turbott SH. Risk behaviors for sexually transmitted infections among men with mental disorders. *Psychiatr Serv* 2000;51:234-8.
  374. Goldberg RW, Tapscott SL, Calmes CA et al. HIV and hepatitis C knowledge among individuals with serious mental illness. *Psychiatr Rehabil J* 2009;33:47-9.
  375. Aruffo JF, Coverdale JH, Chacko RC et al. Knowledge about AIDS among women psychiatric outpatients. *Hosp Commun Psychiatry* 1990;41:326-8.
  376. Kalichman SC, Kelly JA, Johnson JR, et al. Factors associated with risk for HIV infection among chronic mentally ill adults. *Am J Psychiatry* 1994;151:221-7.
  377. Senn TE, Carey MP. HIV testing among individuals with a severe mental illness: review, suggestions for research, and clinical implications. *Psychol Med* 2009;39:355-63.
  378. Blumberg SJ, Dickey WC. Prevalence of HIV risk behaviors, risk perceptions, and testing among US adults with mental disorders. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;32:77-9.
  379. Desai MM, Rosenheck RA. HIV testing and receipt of test results among homeless persons with serious mental illness. *Am J Psychiatry* 2004;161:2287-94.

380. Desai MM, Rosenheck RA, Desai RA. Prevalence and correlates of human immunodeficiency virus testing and posttest counseling among outpatients with serious mental illness. *J Nerv Ment Dis* 2007;195:776-80.
381. Goldberg RW, Himelhoch S, Kreyenbuhl J et al. Predictors of HIV and hepatitis testing and related service utilization among individuals with serious mental illness. *Psychosomatics* 2005;46:573-7.
382. Goldberg RW. Hepatitis and HIV screening, education, and treatment for adults with serious mental illness. *Gen Hosp Psychiatry* 2004;26:167-8.
383. Grassi L, Pavanati M, Cardelli R et al. HIV-risk behaviour and knowledge about HIV/AIDS among patients with schizophrenia. *Psychol Med* 1999;29:171-9.
384. Katz RC, Watts C, Santman J. AIDS knowledge and high risk behaviors in the chronic mentally ill. *Commun Ment Health J* 1994;30:395-402.
385. Kelly JA, Murphy DA, Bahr GR et al. AIDS/HIV risk behavior among the chronic mentally ill. *Am J Psychiatry* 1992;149:886-9.
386. Knox MD, Boaz TL, Friedrich MA et al. HIV risk factors for persons with serious mental illness. *Commun Ment Health J* 1994;30:551-63.
387. Levounis P, Galanter M, Dermatis H et al. Correlates of HIV transmission risk factors and considerations for interventions in homeless, chemically addicted and mentally ill patients. *J Addict Dis* 2002;21:61-72.
388. Meade CS, Sikkema KJ. Voluntary HIV testing among adults with severe mental illness: frequency and associated factors. *AIDS Behav* 2005;9:465-73.
389. Miller LJ, Finnerty M. Sexuality, pregnancy, and childrearing among women with schizophrenia-spectrum disorders. *Psychiatr Serv* 1996;47:502-6.
390. Pirl WF, Greer JA, Weissgarber C et al. Screening for infectious diseases among patients in a state psychiatric hospital. *Psychiatr Serv* 2005;56:1614-6.
391. Thompson SC, Checkley GE, Hocking JS et al. HIV risk behaviour and HIV testing of psychiatric patients in Melbourne. *Aust N Z J Psychiatry* 1997;31:566-76.
392. Walkup J, McAlpine DD, Olsson M et al. Recent HIV testing among general hospital inpatients with schizophrenia: findings from four New York City sites. *Psychiatr Q* 2000;71:177-93.
393. Weinhardt LS, Carey MP, Carey KB. HIV-risk behavior and the public health context of HIV/AIDS among women living with a severe and persistent mental illness. *J Nerv Ment Dis* 1998;186:276-82.
394. Hughes E, Gray R. HIV prevention for people with serious mental illness: a survey of mental health workers' attitudes, knowledge and practice. *J Clin Nurs* 2009;18:591-600.
395. Vergara-Rodriguez P, Vibhakar S, Watts J. Metabolic syndrome and associated cardiovascular risk factors in the treatment of persons with human immunodeficiency virus and severe mental illness. *Pharmacol Ther* 2009;124:269-78.
396. Mistler LA, Brunette MF, Marsh BJ et al. Hepatitis C treatment for people with severe mental illness. *Psychosomatics* 2006;47:93-107.
397. Said WM, Saleh R, Jumaian N. Prevalence of hepatitis B virus among chronic schizophrenia patients. *East Mediterr Health J* 2001;7:526-30.
398. Chaudhury S, Chandra S, Augustine M. Prevalence of Australia antigen (HBsAg) in institutionalised patients with psychosis. *Br J Psychiatry* 1994;164:542-3.
399. Cividini A, Pistorio A, Regazzetti A et al. Hepatitis C virus infection among institutionalised psychiatric patients: a regression analysis of indicators of risk. *J Hepatol* 1997;27:455-63.
400. Matthews AM, Huckans MS, Blackwell AD et al. Hepatitis C testing and infection rates in bipolar patients with and without comorbid substance use disorders. *Bipolar Disord* 2008;10:266-70.
401. Kalkan A, Ozdarendeli A, Bulut Y et al. Prevalence and genotypic distribution of hepatitis GB-C/HG and TT viruses in blood donors, mentally retarded children and four groups of patients in eastern Anatolia, Turkey. *Jpn J Infect Dis* 2005;58:222-7.
402. Kilbourne AM. The burden of general medical conditions in patients with bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2005;7:471-7.
403. Nakamura Y, Koh M, Miyoshi E et al. High prevalence of the hepatitis C virus infection among the inpatients of schizophrenia and psychoactive substance abuse in Japan. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28:591-7.
404. Loftis JM, Matthews AM, Hauser P. Psychiatric and substance use disorders in individuals with hepatitis C: epidemiology and management. *Drugs* 2006;66:155-74.
405. Meyer JM. Prevalence of hepatitis A, hepatitis B, and HIV among hepatitis C-seropositive state hospital patients: results from Oregon State Hospital. *J Clin Psychiatry* 2003;64:540-5.
406. Klinkenberg WD, Caslyn RJ, Morse GA et al. Prevalence of human immunodeficiency virus, hepatitis B, and hepatitis C among homeless persons with co-occurring severe mental illness and substance use disorders. *Compr Psychiatry* 2003;44:293-302.
407. Rosenberg SD, Goldberg RW, Dixon LB et al. Assessing the STIRR model of best practices for blood-borne infections of clients with severe mental illness. *Psychiatr Serv* 2010;61:885-91.
408. Essock SM, Dowden S, Constantine NT et al. Risk factors for HIV, hepatitis B, and hepatitis C among persons with severe mental illness. *Psychiatr Serv* 2003;54:836-41.
409. Osher FC, Goldberg R, Goodman LA et al. Hepatitis C and individuals with serious mental illness. *Psychiatr Ann* 2003;33:394-400.
410. Rosenberg SD, Swanson JW, Wolford GL et al. Blood-borne infections and persons with mental illness: the five-site health and risk study of blood-borne infections among persons with severe mental illness. *Psychiatr Serv* 2003;54:827-35.
411. Freedman K, Nathanson J. Interferon-based hepatitis C treatment in patients with pre-existing severe mental illness and substance use disorders. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009;7:363-76.
412. Huckans M, Mitchell A, Pavawalla S et al. The influence of antiviral therapy on psychiatric symptoms among patients with hepatitis C and schizophrenia. *Antivir Ther* 2010;15:111-9.
413. Rosenberg S, Brunette M, Oxman T et al. The STIRR model of best practices for blood-borne diseases among clients with serious mental illness. *Psychiatr Serv* 2004;55:660-4.
414. Filik R, Sipos A, Kehoe PG et al. The cardiovascular and respiratory health of people with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2006;113:298-305.
415. Kendrick T. Cardiovascular and respiratory risk factors and symptoms among general practice patients with long-term mental illness. *Br J Psychiatry* 1996;169:733-9.
416. Kisely S, Smith M, Lawrence D et al. Mortality in individuals who have had psychiatric treatment: population-based study in Nova Scotia. *Br J Psychiatry* 2005;187:552-8.
417. Osby U, Brandt L, Correia N et al. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:844-50.
418. Hoyer EH, Mortensen PB, Olesen AV. Mortality and causes of death in a total national sample of patients with affective disorders admitted for the first time between 1973 and 1993. *Br J Psychiatry* 2000;176:76-82.
419. Saku M, Tokudome S, Ikeda M et al. Mortality in psychiatric patients, with a specific focus on cancer mortality associated with schizophrenia. *Int J Epidemiol* 1995;24:366-72.
420. Nilsson A. Mortality in recurrent mood disorders during periods on and off lithium. A complete population study in 362 patients. *Pharmacopsychiatry* 1995;28:8-13.

421. Bobes J, Saiz J, Montes JM et al. Consenso español de salud física del paciente con trastorno bipolar. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental* 2008;1:26-37.
422. Ohta Y, Nakane Y, Mine M et al. The epidemiological study of physical morbidity in schizophrenics – 2. Association between schizophrenia and incidence of tuberculosis. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1988;42:41-7.
423. Baldwin JA. Schizophrenia and physical disease. *Psychol Med* 1979;9:611-8.
424. Zeenreich A, Gochstein B, Grinshpoon A et al. Recurrent tuberculosis in a psychiatric hospital, recurrent outbreaks during 1987-1996. *Harefuah* 1998;134:168-72.
425. Fisher II, Bienskii AV, Fedorova IV. Experience in using serological tests in detecting tuberculosis in patients with severe mental pathology. *Probl Tuberk* 1996;1:19-20.
426. Mishin VIu, Shevchuk EIu, Tsygankov BD et al. New-onset pulmonary tuberculosis patients with schizophrenia: course and efficiency of treatment. *Probl Tuberk Bolezn Legk* 2008;6:6-10.
427. Lonroth K, Jaramillo E, Williams B et al. Tuberculosis: the role of risk factors and social determinants. In: Blas E, Sivasankara Kurup A (eds). *Equity, social determinants and public health programmes*. Geneva: World Health Organization, 2010:219-41.
428. Chen YH, Lin HC, Lin HC. Poor clinical outcomes among pneumonia patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* (in press).
429. Himelhoch S, Lehman A, Kreyenbuhl J et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease among those with serious mental illness. *Am J Psychiatry* 2004;161:2317-9.
430. Sokal J, Messias E, Dickerson FB et al. Comorbidity of medical illnesses among adults with serious mental illness who are receiving community psychiatric services. *J Nerv Ment Dis* 2004;192:421-7.
431. Carney CP, Jones L, Woolson RF. Medical comorbidity in women and men with schizophrenia: a population-based controlled study. *J Gen Intern Med* 2006;21:1133-7.
432. Batki SL, Meszaros ZS, Strutyński K et al. Medical comorbidity in patients with schizophrenia and alcohol dependence. *Schizophr Res* 2009;107:139-46.
433. Copeland LA, Mortensen EM, Zeber JE et al. Pulmonary disease among inpatient decedents: impact of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:720-6.
434. Volkov VP. Respiratory diseases as a cause of death in schizophrenia. *Probl Tuberk Bolezn Legk* 2009;6:24-7.
435. Fuemmeler BF, Pendzich MK, Tercyak KP. Weight, dietary behavior, and physical activity in childhood and adolescence: implications for adult cancer risk. *Obes Facts* 2009;2:179-86.
436. Fair AM, Montgomery K. Energy balance, physical activity, and cancer risk. *Methods Mol Biol* 2009;472:57-88.
437. Pan SY, DesMeules M. Energy intake, physical activity, energy balance, and cancer: epidemiologic evidence. *Methods Mol Biol* 2009;472:191-215.
438. Hammerschmidt S, Wirtz H. Lung cancer: current diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106:809-18.
439. Kisely S, Sadek J, MacKenzie A et al. Excess cancer mortality in psychiatric patients. *Can J Psychiatry* 2008;53:753-61.
440. Mortensen PB. The incidence of cancer in schizophrenic patients. *J Epidemiol Commun Health* 1989;43:43-7.
441. Gulbinat W, Dupont A, Jablensky A et al. Cancer incidence of schizophrenic patients. Results of record linkage studies in three countries. *Br J Psychiatry* 1992;18:75-83.
442. Dupont A, Jensen OM, Stromgren E et al. Incidence of cancer in patients diagnosed as schizophrenic in Denmark. In: Ten Horn GHMM, Giel R, Gulbinat W et al (eds). *Psychiatric case registries in public health*. Amsterdam: Elsevier, 1986:229-39.
443. Mortensen PB. The occurrence of cancer in first admitted schizophrenic patients. *Schizophr Res* 1994;12:185-94.
444. Lawrence D, Holman CD, Jablensky AV et al. Excess cancer mortality in Western Australian psychiatric patients due to higher case fatality rates. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:382-8.
445. Dalton SO, Mellekjaer L, Thomassen L et al. Risk for cancer in a cohort of patients hospitalized for schizophrenia in Denmark, 1969-1993. *Schizophr Res* 2005;75:315-24.
446. Grinshpoon A, Barchana M, Ponizovsky A et al. Cancer in schizophrenia: is the risk higher or lower? *Schizophr Res* 2005;73:333-41.
447. Barak Y, Achiron A, Mandel M et al. Reduced cancer incidence among patients with schizophrenia. *Cancer* 2005;104:2817-21.
448. Cohen M, Dembling B, Schorling J. The association between schizophrenia and cancer: a population-based mortality study. *Schizophr Res* 2002;57:139-46.
449. Lichtermann D, Ekelund J, Pukkala E et al. Incidence of cancer among persons with schizophrenia and their relatives. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:573-8.
450. Hippisley-Cox J, Vinogradova Y, Coupland C et al. Risk of malignancy in patients with schizophrenia or bipolar disorder: nested case-control study. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1368-76.451. Mortensen PB, Juel K. Mortality and causes of death in schizophrenic patients in Denmark. *Acta Psychiatr Scand* 1990;81:372-7.
452. Goldacre MJ, Kurina LM, Wotton CJ et al. Schizophrenia and cancer: an epidemiological study. *Br J Psychiatry* 2005;187:334-8.
453. Catts VS, Catts SV, O'Toole BI et al. Cancer incidence in patients with schizophrenia and their first-degree relatives – a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2008;117:323-36.
454. Dutta R, Boydell J, Kennedy N et al. Suicide and other causes of mortality in bipolar disorder: a longitudinal study. *Psychol Med* 2007;37:839-47.
455. Zilber N, Schufman N, Lerner Y. Mortality among psychiatric patients – the groups at risk. *Acta Psychiatr Scand* 1989;79:248-56.
456. Weeke A, Vaeth M. Excess mortality of bipolar and unipolar manic-depressive patients. *J Affect Disord* 1986;11:227-34.
457. Xiong GL, Bermudes RA, Torres SN et al. Use of cancer-screening services among persons with serious mental illness in Sacramento County. *Psychiatr Serv* 2008;59:929-32.
458. Carney CP, Jones LE. The influence of type and severity of mental illness on receipt of screening mammography. *J Gen Intern Med* 2006;21:1097-104.
459. Martens PJ, Chochinov HM, Prior HJ et al. Are cervical cancer screening rates different for women with schizophrenia? A Manitoba population-based study. *Schizophr Res* 2009;113:101-6.
460. Chochinov HM, Martens PJ, Prior HJ et al. Does a diagnosis of schizophrenia reduce rates of mammography screening? A Manitoba population-based study. *Schizophr Res* 2009;113:95-100.
461. Catts VS, Catts SV. Apoptosis and schizophrenia: is the tumour suppressor gene, p53, a candidate susceptibility gene? *Schizophr Res* 2000;41:405-15.
462. Yovel G, Sirota P, Mazeh D et al. Higher natural killer cell activity in schizophrenic patients: the impact of serum factors, medication, and smoking. *Brain Behav Immun* 2000;14:153-69.
463. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF et al. Cause-specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA* 2007;298:2028-37.
464. Harvey PW, Everett DJ, Springall CJ. Adverse effects of prolactin in rodents and humans: breast and prostate cancer. *J Psychopharmacol* 2008;22:20-7.
465. Wagner S, Mantel N. Breast cancer at a psychiatric hospital before and after the introduction of neuroleptic agents. *Cancer Res* 1978;38:2703-8.
466. Kanhouwa S, Gowdy JM, Solomon JD. Phenothiazines and breast cancer. *J Natl Med Assoc* 1984;76:785-8.

467. Kelly JP, Rosenberg L, Palmer JR et al. Risk of breast cancer according to use of antidepressants, phenothiazines, and antihistamines. *Am J Epidemiol* 1999;150:861-8.
468. Dalton SO, Johansen C, Poulsen AH et al. Cancer risk among users of neuroleptic medication: a population-based cohort study. *Br J Cancer* 2006;95:934-9.
469. Wang PS, Walker AM, Tsuang MT et al. Dopamine antagonists and the development of breast cancer. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:1147-54.
470. Misra M, Papakostas GI, Klibanski A. Effects of psychiatric disorders and psychotropic medications on prolactin and bone metabolism. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1607-18.
471. Lean M, de Smedt G. Schizophrenia and osteoporosis. *Int Clin Psychopharmacol* 2004;19:31-5.
472. Naidoo U, Goff DC, Klibanski A. Hyperprolactinemia and bone mineral density: the potential impact of antipsychotic agents. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28:97-108.
473. Abraham G, Friedman RH, Verghese C et al. Osteoporosis and schizophrenia: can we limit known risk factors? *Biol Psychiatry* 1995;38:131-2.
474. Malik P. Cross-sectional study of bone density in patients with schizophrenic or schizophreniform disease. Dissertation, Leopold-Franzens University, Innsbruck, 2001.
475. Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs* 2004; 64:2291-314.
476. Javaid MK, Holt RI. Understanding osteoporosis. *J Psychopharmacol* 2008;22:38-45.
477. Michelson D, Stratakis C, Hill L et al. Bone mineral density in women with depression. *N Engl J Med* 1996;335:1176-81.
478. Eskandari F, Martinez PE, Torvik S et al. Premenopausal, Osteoporosis Women, Alendronate, Depression (POWER) Study Group. Low bone mass in premenopausal women with depression. *Arch Intern Med* 2007;167:2329-36.
479. Schweiger U, Deuschle M, Korner A et al. Low lumbar bone mineral density in patients with major depression. *Am J Psychiatry* 1994;151:1691-3.
480. Kahl KG, Rudolf S, Dibbelt L et al. Decreased osteoprotegerin and increased bone turnover in young female patients with major depressive disorder and a lifetime history of anorexia nervosa. *Osteoporos Int* 2005;16:424-9.
481. Schweiger U, Weber B, Deuschle M et al. Lumbar bone mineral density in patients with major depression: evidence of increased bone loss at follow-up. *Am J Psychiatry* 2000;157:118-20.
482. Yazici KM, Akinci A, Sutcu A et al. Bone mineral density in premenopausal women with major depressive disorder. *Psychiatry Res* 2003;117:271-5.
483. Robbins J, Hirsch C, Whitmer R et al. The association of bone mineral density and depression in an older population. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:732-6.
484. Mezuk B, Eaton WW, Golden SH. Depression and osteoporosis: epidemiology and potential mediating pathways. *Osteoporos Int* 2008;19:1-12.
485. Wu Q, Magnus JH, Liu J et al. Depression and low bone mineral density: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Osteoporos Int* 2009;20:1309-20.
486. Wu Q, Liu J, Gallegos-Orozco JF et al. Depression, fracture risk, and bone loss: a meta-analysis of cohort studies. *Osteoporos Int* 2010;21:1627-35.
487. Halbreich U, Palter S. Accelerated osteoporosis in psychiatric patients: possible pathophysiological processes. *Schizophr Bull* 1996;22:447-54.
488. Byerly M, Suppes T, Tran QV et al. Clinical implications of antipsychotic-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia spectrum or bipolar spectrum disorders: recent developments and current perspectives. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:639-61.
489. Bergemann N, Parzer P, Mundt C et al. High bone turnover but normal bone mineral density in women suffering from schizophrenia. *Psychol Med* 2008;38:1195-201.
490. Meaney AM, Smith S, Howes OD et al. Effects of long-term prolactin-raising antipsychotic medication on bone mineral density in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2004;184:503-8.
491. O'Keane V, Meaney AM. Antipsychotic drugs: a new risk factor for osteoporosis in young women with schizophrenia? *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:26-31.
492. Meaney AM, O'Keane V. Bone mineral density changes over a year in young females with schizophrenia: relationship to medication and endocrine variables. *Schizophr Res* 2007;93:136-43.
493. Bilici M, Cakirbay H, Guler M et al. Classic and atypical neuroleptics, and bone mineral density, in patients with schizophrenia. *Int J Neurosci* 2002;112:817-28.
494. Abraham G, Paing WW, Kaminski J et al. Effects of elevated serum prolactin on bone mineral density and bone metabolism in female patients with schizophrenia: a prospective study. *Am J Psychiatry* 2003;160:1618-20.
495. Becker D, Liver O, Mester R et al. Risperidone, but not olanzapine, decreases bone mineral density in female premenopausal schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry* 2003;64:761-6.
496. Howes OD, Wheeler MJ, Meaney AM et al. Bone mineral density and its relationship to prolactin levels in patients taking antipsychotic treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:259-61.
497. Keely E, Reiss JP, Drinkwater DT et al. Bone mineral density, sex hormones, and long-term use of neuroleptic agents in men. *Endocr Pract* 1997;3:209-13.
498. Hummer M, Malik P, Gasser RW et al. Osteoporosis in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2005;162:162-7.
499. O'Keane V. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia, hypogonadism and osteoporosis in the treatment of schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2008;22:70-5.
500. Cauley JA, Fullman RL, Stone KL et al. Factors associated with the lumbar spine and proximal femur bone mineral density in older men. *Osteoporos Int* 2005;16:1525-37.
501. Diem SJ, Blackwell TL, Stone KL et al. Use of antidepressants and rates of hip bone loss in older women: the study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med* 2007;167:1240-5.
502. Haney EM, Chan BK, Diem SJ et al. Association of low bone mineral density with selective serotonin reuptake inhibitor use by older men. *Arch Intern Med* 2007;167:1246-51.
503. Peuskens J, Pani L, de Hert M et al. Antipsychotics and hyperprolactinemia. Unpublished paper.
504. Bolton JM, Metge C, Lix L et al. Fracture risk from psychotropic medications: a population-based analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:384-91.
505. Vestergaard P. Varying effects of psychotropic medications on fracture risk in older people. *Evid Based Ment Health* 2009;12:25.
506. Howard L, Kirkwood G, Leese M. Risk of hip fracture in patients with a history of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2007;190:129-34.
507. Hugenholtz GW, Heerdink ER, van Staa TP et al. Risk of hip/femur fractures in patients using antipsychotics. *Bone* 2005;37:864-70.
508. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Anxiolytics, sedatives, antidepressants, neuroleptics and the risk of fracture. *Osteoporos Int* 2006;17:807-16.
509. Jacqmin-Gadda H, Fourrier A, Commenges D et al. Risk factors for fractures in the elderly. *Epidemiology* 1998;9:417-23.
510. Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, et al. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med* 2009;169:1952-60.

511. Takkouche B, Montes-Martinez A, Gill SS et al. Psychotropic medications and the risk of fracture: a meta-analysis. *Drug Saf* 2007;30:171-84.
512. Kelly DL, Conley RR. Sexuality and schizophrenia: a review. *Schizophr Bull* 2004;30:767-79.
513. Schottle D, Kammerahl D, Huber J et al. Sexual problems in patients with schizophrenia. *Psychiatr Prax* 2009;36:160-8.
514. Kasperek-Zimowska B, Brodniak WA, Sarol-Kulka A. Sexual disorders in schizophrenia – overview of research literature. *Psychiatr Pol* 2008;42:97-104.
515. Macdonald S, Halliday J, MacEwan T et al. Nithsdale Schizophrenia Surveys 24: sexual dysfunction. Case-control study. *Br J Psychiatry* 2003;182:50-6.
516. Smith SM, O'Keane V, Murray R. Sexual dysfunction in patients taking conventional antipsychotic medication. *Br J Psychiatry* 2002;181:49-55.
517. Aizenberg D, Zemishlany Z, Dorfman-Etrog P et al. Sexual dysfunction in male schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 1995;56:137-411.
518. Peuskens J, Sienaert P, De Hert M. Sexual dysfunction: the unspoken side effect of antipsychotics. *Eur Psychiatry* 1998;13:23s-30s.
519. Harley EW, Boardman J, Craig T. Sexual problems in schizophrenia: prevalence and characteristics. A cross sectional survey. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2010;45:759-66.
520. Baggaley M. Sexual dysfunction in schizophrenia: focus on recent evidence. *Hum Psychopharmacol* 2008;23:201-9.
521. Dossenbach M, Hodge A, Anders M et al. Prevalence of sexual dysfunction in patients with schizophrenia: international variation and underestimation. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005;8: 195-201.
522. Cutler AJ. Sexual dysfunction and antipsychotic treatment. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28:69-82.
523. Olfson M, Uttaro T, Carson WH et al. Male sexual dysfunction and quality of life in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2005;66:331-8.
524. Malik P. Sexual dysfunction in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2007;20:138-42.
525. Gabay PM, Fernandez Bruno M, Roldan E. Sexual behavior in patients with schizophrenia: a review of the literature and survey in patients attending a rehabilitation program. *Vertex* 2006;17:136-44.
526. Laurent SM, Simons AD. Sexual dysfunction in depression and anxiety: conceptualizing sexual dysfunction as part of an internalizing dimension. *Clin Psychol Rev* 2009;29:573-85.
527. Kennedy SH, Rizvi S. Sexual dysfunction, depression, and the impact of antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29: 157-64.
528. Zemishlany Z, Weizman A. The impact of mental illness on sexual dysfunction. *Adv Psychosom Med* 2008;29:89-106.
529. Kinzl JF. Major depressive disorder, antidepressants and sexual dysfunction. *Neuropsychiatry* 2009;23:134-8.
530. Werneke U, Northey S, Bhugra D. Antidepressants and sexual dysfunction. *Acta Psychiatr Scand* 2006;114:384-97.
531. Williams K, Reynolds MF. Sexual dysfunction in major depression. *CNS Spectr* 2006;11:19-23.
532. Higgins A, Barker P, Begley CM. Sexual health education for people with mental health problems: what can we learn from the literature? *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2006;13:687-97.
533. Berner MM, Hagen M, Kriston L. Management of sexual dysfunction due to antipsychotic drug therapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD003546.
534. Konarzewska B, Wołczyński S, Szulc A et al. Effect of risperidone and olanzapine on reproductive hormones, psychopathology and sexual functioning in male patients with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34:129-39.
535. van Bruggen M, van Amelsvoort T, Wouters L et al. Sexual dysfunction and hormonal changes in first episode psychosis patients on olanzapine or risperidone. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34:989-95.
536. Hanssens L, L'Italien G, Loze JY et al. The effect of antipsychotic medication on sexual function and serum prolactin levels in community-treated schizophrenic patients: results from the Schizophrenia Trial of Aripiprazole (STAR) study (NCT00237913). *BMC Psychiatry* 2008;8:95.
537. Knegtering H, van den Bosch R, Castelein S et al. Are sexual side effects of prolactin-raising antipsychotics reducible to serum prolactin? *Psychoneuroendocrinology* 2008;33:711-7.
538. Knegtering H, Boks M, Blijd C et al. A randomized open-label comparison of the impact of olanzapine versus risperidone on sexual functioning. *J Sex Marital Ther* 2006;32:315-26.
539. Dossenbach M, Dyachkova Y, Pirildar S et al. Effects of atypical and typical antipsychotic treatments on sexual function in patients with schizophrenia: 12-month results from the Intercontinental Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (IC-SOHO) study. *Eur Psychiatry* 2006;21:251-8.
540. Byerly MJ, Nakonezny PA, Betcher BM et al. Sexual dysfunction associated with second-generation antipsychotics in outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder: an empirical evaluation of olanzapine, risperidone, and quetiapine. *Schizophr Res* 2006;86:244-50.
541. Kelly D., Conley RR. A randomized double-blind 12-week study of quetiapine, risperidone or fluphenazine on sexual functioning in people with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 2006;31:340-6.
542. Melkersson K. Differences in prolactin elevation and related symptoms of atypical antipsychotics in schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 2005;66:761-7.
543. Dossenbach M, Erol A, el Mahfoud Kessaci M et al. IC-SOHO Study Group. Effectiveness of antipsychotic treatments for schizophrenia: interim 6-month analysis from a prospective observational study (IC-SOHO) comparing olanzapine, quetiapine, risperidone, and haloperidol. *J Clin Psychiatry* 2004;65:312-21.
544. Knegtering R, Castelein S, Bous H et al. A randomized open-label study of the impact of quetiapine versus risperidone on sexual functioning. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:56-61.
545. Bobes J, Garcia-Portilla MP, Rejas J et al. Frequency of sexual dysfunction and other reproductive side-effects in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine, or haloperidol: the results of the EIRE study. *J Sex Marital Ther* 2003;29:125-47.
546. Kim KS, Pae CU, Chae JH et al. Effects of olanzapine on prolactin levels of female patients with schizophrenia treated with risperidone. *J Clin Psychiatry* 2002;63:408-13.
547. Conley RR, Mahmoud R. A randomized double-blind study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158:765-74.
548. Lee KU, Lee YM, Nam JM et al. Antidepressant-induced sexual dysfunction among newer antidepressants in a naturalistic setting. *Psychiatry Investig* 2010;7:55-9.
549. Montgomery SA, Baldwin DS, Riley A. Antidepressant medications: a review of the evidence for drug-induced sexual dysfunction. *J Affect Disord* 2002;69:119-40.
550. Clayton AH, Pradko JF, Croft HA et al. Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2002;63:357-66.
551. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA et al. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. *J Clin Psychiatry* 2001;62:10-21.

552. Ginsberg LD. Impact of drug tolerability on the selection of antidepressant treatment in patients with major depressive disorder. *CNS Spectr* 2009;14:8-14.
553. Fava M, Rankin M. Sexual functioning and SSRIs. *J Clin Psychiatry* 2002;63:13-6.
554. Gregorian RS, Golden KA, Bahce A et al. Antidepressant-induced sexual dysfunction. *Ann Pharmacother* 2002;36:1577-89.
555. Einarson A, Boskovic R. Use and safety of antipsychotic drugs during pregnancy. *J Psychiatr Pract* 2009;15:183-92.
556. Trixler M, Gati A, Fekete S et al. Use of antipsychotics in the management of schizophrenia during pregnancy. *Drugs* 2005;65:1193-206.
557. Lund N, Pedersen LH, Henriksen TB. Selective serotonin reuptake inhibitor exposure in utero and pregnancy outcomes. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;163:949-54.
558. Tuccori M, Testi A, Antonioli L et al. Safety concerns associated with the use of serotonin reuptake inhibitors and other serotonergic/noradrenergic antidepressants during pregnancy: a review. *Clin Ther* 2009;31:1426-53.
559. Oberlander TF, Warburton W, Misri S et al. Neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and maternal depression using populationbased linked health data. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:898-906.
560. Yonkers KA, Wisner KL, Stowe Z et al. Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *Am J Psychiatry* 2004;161:608-20.
561. Gentile S. Neurodevelopmental effects of prenatal exposure to psychotropic medications. *Depress Anxiety* 2010;27:675-86.
562. Kenkre AM, Spadigam AE. Oral health and treatment needs in institutionalized psychiatric patients in India. *Indian J Dent Res* 2000;11:5-11.
563. Thomas A, Lavrentzou E, Karouzou C et al. Factors which influence the oral condition of chronic schizophrenia patients. *Spec Care Dentist* 1996;16:84-6.
564. Velasco E, Machuca G, Martinez-Sahuquillo A et al. Dental health among institutionalized psychiatric patients in Spain. *Spec Care Dentist* 1997;17:203-6.
565. Velasco-Ortega E, Monsalve-Guil L, Velasco-Ponferrada C et al. Temporomandibular disorders among schizophrenic patients. A case-control study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005;10:315-22.
566. Lewis S, Jagger RG, Treasure E. The oral health of psychiatric in-patients in South Wales. *Spec Care Dentist* 2001;21:182-6.
567. Clark DB. Dental care for the patient with bipolar disorder. *J Can Dent Assoc* 2003;69:20-4.
568. Friedlander AH, Birch NJ. Dental conditions in patients with bipolar disorder on long-term lithium maintenance therapy. *Spec Care Dentist* 1990;10:148-51.
569. McCreadie RG, Stevens H, Henderson J et al. The dental health of people with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2004;110:306-10.
570. Tang WK, Sun FC, Ungvari GS et al. Oral health of psychiatric in-patients in Hong Kong. *Int J Soc Psychiatry* 2004;50:186-91.
571. Ramon T, Grinshpoon A, Zusman SP et al. Oral health and treatment needs of institutionalized chronic psychiatric patients in Israel. *Eur Psychiatry* 2003;18:101-5.
572. Kilbourne AM, Horvitz-Lennon M, Post EP et al. Oral health in Veterans Affairs patients diagnosed with serious mental illness. *J Public Health Dent* 2007;67:42-8.
573. Hede B. Dental health behavior and self-reported dental health problems among hospitalized psychiatric patients in Denmark. *Acta Odontol Scand* 1995;53:35-40.
574. British Society for Disability and Oral Health. Oral health care for people with mental health problems – guidelines and recommendations. [www.bsdh.org.uk](http://www.bsdh.org.uk).
575. Friedlander AH, Friedlander IK, Marder SR. Bipolar I disorder: psychopathology, medical management and dental implications. *J Am Dent Assoc* 2002;133:1209-17.
576. Friedlander AH, Marder SR. The psychopathology, medical management and dental implications of schizophrenia. *J Am Dent Assoc* 2002;133:603-10.
577. Nielsen J, Munk-Jorgensen P, Skadhede S et al. Determinants of poor dental care in patients with schizophrenia: a historical, prospective database study. *J Clin Psychiatry* (in press).
578. Mackell JA, Harrison DJ, McDonnell DD. Relationship between preventative physical health care and mental health in individuals with schizophrenia: a survey of caregivers. *Ment Health Serv Res* 2005;7:225-8.
579. Persson K, Axtelius B, Soderfeldt B et al. Monitoring oral health and dental attendance in an outpatient psychiatric population. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2009;16:263-71.
580. Kwan S, Petersen PE. Oral health: equity and social determinants. In: Blas E, Sivasankara Kurup A (eds). *Equity, social determinants and public health programmes*. Geneva: World Health Organization, 2010:159-76.
581. Adamis D, Ball C. Physical morbidity in elderly psychiatric in-patients: prevalence and possible relations between the major mental disorders and physical illness. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:248-53.
582. Flanagan RJ, Dunk L. Haematological toxicity of drugs used in psychiatry. *Hum Psychopharmacol* 2008;23:27-41.
583. Ozbilen M, Adams CE. Systematic overview of Cochrane reviews for anticholinergic effects of antipsychotic drugs. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:141-6.
584. De Hert M, Hudyana H, Dockx L et al. Second-generation antipsychotics and constipation: a review of the literature. *Eur Psychiatry* (in press).
585. Buscema CA, Abbasi QA, Barry DJ et al. An algorithm for the treatment of schizophrenia in the correctional setting: the Forensic Algorithm Project. *J Clin Psychiatry* 2000;61:767-83.
586. Dennison C, Prasad M, Lloyd A et al. The health-related quality of life and economic burden of constipation. *Pharmacoeconomics* 2005;23:461-76.
587. Hayes G, Gibler B. Clozapine-induced constipation. *Am J Psychiatry* 1995;152:298.
588. Palmer SE, McLean RM, Ellis PM et al. Life-threatening clozapine-induced gastrointestinal hypomotility: an analysis of 102 cases. *J Clin Psychiatry* 2008;69:759-68.

## Desgaste profesional en psiquiatras, médicos generales y cirujanos

El desgaste profesional es una consecuencia importante de la exposición crónica a los factores estresantes relacionados con el trabajo. Tres dimensiones claves de esta respuesta son el agotamiento emocional, las actitudes de cinismo e indiferencia y una sensación de falta de realización personal así como de ineficacia. Según los informes de investigaciones, un 40% a un 60% de los médicos generales (1) y un 46% a un 93% de los médicos de urgencias padecen desgaste profesional (2). Se ha señalado que algunos miembros del personal sanitario son más propensos al síndrome de desgaste profesional que otros. En concreto, se ha informado que los psiquiatras son más vulnerables a experimentar el desgaste profesional que otros médicos y los cirujanos (3).

Comparamos el grado de desgaste profesional en 160 médicos (70 médicos generales que trabajan en centros de salud pública y 50 psiquiatras y 40 cirujanos empleados en clínicas universitarias). Se llevó a cabo la evaluación mediante el Inventario del Agotamiento Psicológico de Maslach.

El puntaje total del agotamiento psicológico fue moderado en los tres grupos evaluados. Sin embargo, se observaron diferencias importantes entre los grupos en cuanto a las dimensiones del desgaste profesional. Los médicos generales tuvieron un puntaje más alto para el agotamiento emocional que los otros dos grupos ( $F = 5,546$ ;  $df = 156$ ,  $p < 0,01$ ). Los cirujanos tuvieron la calificación más alta en la despersonalización ( $F = 15,314$ ;  $df = 156$ ,  $p < 0,01$ ) y el puntaje más bajo en la realización personal ( $F = 16,079$ ,  $df = 156$ ;  $p < 0,01$ ). Los psiquiatras tuvieron la más baja y los cirujanos la más alta calificación total de desgaste profesional.

Los médicos con un mayor número diario de pacientes atendidos eran más propensos al agotamiento emocional pero tenían una mayor sensación de realización personal. Los médicos mayores con más años de ejercicio clínico y un mayor número diario de pacientes atendidos eran menos propensos a la despersonalización. No hubo diferencia estadísticamente significativa en el género sexual con respecto a la calificación total del desgaste profesional, pero el agotamiento emocional

fue mayor en las mujeres ( $t = -3,460$ ;  $p < 0,01$ ) y la falta de realización personal en los hombres ( $t = -2,132$ ,  $p < 0,05$ ).

Estos hallazgos, que en general son compatibles con los informes previos en torno a las correlaciones del desgaste profesional en la profesión médica, no confirman que los psiquiatras tengan más riesgo de desgaste profesional que otros médicos. Aunque el tamaño de la muestra fue pequeño y el diseño transversal, este estudio es interesante pues la percepción de que la psiquiatría es una especialidad médica muy estresante puede contribuir a la reducción actual del alistamiento de médicos jóvenes en la profesión (4-7).

**Bojana Pejuskovic<sup>1</sup>, Dusica Lecic-Tosevski<sup>1,2</sup>, Stefan Priebe<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>*Institute of Mental Health, Belgrade, Serbia*

<sup>2</sup>*School of Medicine, Belgrade University, Belgrade, Serbia*

<sup>3</sup>*Unit for Social and Community Psychiatry, Barts, and the London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, UK*

### Bibliografía

1. Shanafelt TD, Bradley KA, Wipj JE et al. Burnout and self-reported patient care in an internal medicine residency program. *Ann Intern Med* 2002;136:358-67.
2. Le Blanc C, Heyworth J. Emergency physicians: "burned out" or "fired up"? *Can J Emerg Med* 2007;2:121-3.
3. Kumar S. Burnout in psychiatrists. *World Psychiatry* 2007;6:186-9.
4. Maj M. Are psychiatrists an endangered species? *World Psychiatry* 2010;9:1-2.
5. Katschnig H. Are psychiatrists an endangered species? Observations on internal and external challenges to the profession. *World Psychiatry* 2010;9:21-8.
6. Sartorius N, Gaebel W, Cleveland H-R et al. WPA guidance on how to combat stigmatization of psychiatry and psychiatrists. *World Psychiatry* 2010;9:131-44.
7. Maj M. The WPA Action Plan is in progress. *World Psychiatry* 2009;8:65-6.

### ERRATUM

Se nos ha comunicado que en la Tabla 4 del artículo «Síndrome metabólico en personas con esquizofrenia: un análisis», por de Hert et al, publicado en el número de febrero de 2009 de *World Psychiatry*, hubo un error factual: en el estudio realizado por Saddichha et al., enumerado en la tabla, el número de pacientes fue 99 en vez de 433 y la prevalencia del síndrome metabólico fue 18,2% en vez de 34,0%.

## El 15° Congreso Mundial de Psiquiatría (Buenos Aires, 18 a 22 de septiembre, 2011)

La organización del Congreso Mundial de Psiquiatría está procediendo de manera muy activa. Se está elaborando

un programa científico extraordinario. Las 24 Conferencias Magistrales y los 18 Simposios Centrales ya se han fina-

lizado. En la Tabla 1 se enumeran las conferencias. Se continúa la selección de Simposios Regulares, Seminarios, Simposios de Sección y Zonales de la WPA, Sesiones de Comunicación Oral y Sesiones de Carteles, entre los varios millares de trabajos remitidos. El desarrollo del programa científico puede consultarse visitando la página Web [wpa-argentina2011.com.ar](http://wpa-argentina2011.com.ar).

El lenguaje oficial del congreso será inglés. Se dispondrá de traducciones simultáneas al español y al portugués para las conferencias magistrales, los simposios centrales y algunos simposios regulares. En el programa científico se contará con una banda sonora especial con Simposios y Sesiones de Comunicación Oral en español o portugués.

Se ha organizado un programa muy atractivo de viajes para los participantes en el congreso y las personas que los acompañen. Se pueden consultar los detalles en la página Web del congreso.

Este va a ser un acontecimiento memorable. Se invita a psiquiatras de todos los países del mundo a que asistan.

**Tabla 1** Décimo quinto Congreso Mundial de Psiquiatría –Conferencias magistrales

- Clasificaciones y sistemas diagnósticos en psiquiatría: nuestro legado y nuestro futuro (N. Sartorius)
- Pasado, presente y futuro de la genética de los trastornos mentales (P. McGuffin)
- Asistencia psiquiátrica en la población: avances recientes y nuevas tendencias (G. Thornicroft)
- Apoyo para el empleo de las personas con enfermedades mentales graves (R. E. Drake)
- La base de evidencia científica que sustenta a la psicoterapia psicodinámica (P. Fonagy)
- Psicoterapias cognitivas —conductuales: su legado y su futuro (K. Shear)
- Fenotipos intermedios en la genética de la esquizofrenia (D.R. Weinberger)
- Neuroimágenes en la psicosis: nuestro legado y nuestro futuro (P. McGuire)
- La epidemiología de los trastornos mentales: legado y futuro (R.C. Kessler)
- Suicidio en un mundo cambiante (M. Phillips)
- Trastornos de la personalidad: pasado, presente y futuro (A.E. Skodol)
- Abordaje de los fundamentos de los trastornos de la conducta alimentaria (J. Treasure)
- Esquizofrenia: el principio, el cambio, el futuro (W.T. Carpenter Jr.)
- Enfoque clínico en el trastorno bipolar (E. Vieta)
- Enfoque clínico en la depresión mayor (M. E. Thase)
- Trastornos por ansiedad: un enfoque integrador (D. J. Stein)
- Avances en la comprensión y el tratamiento de los trastornos aditivos (C.P. O'Brien)
- Las enseñanzas indelebles del trauma: la propensión a recordar y a olvidar (A.C. McFarlane)
- Plasticidad del cerebro en niños sanos, hiperactivos y psicóticos (J. Rapoport)
- El legado y el futuro de la salud mental de las mujeres (D. Stewart)
- Psiquiatría y medicina general: de la teoría a la práctica (T.N. Wise)
- Envejecimiento cognitivo y emocional satisfactorio (D. Jeste)
- Cultura y salud mental: realidades y promesas (R. D. Alarcón)
- Ética y derechos humanos en psiquiatría: un modelo axiográfico (F. Lolas)

## Artículos y documentos de la WPA: 2009 a 2010

La WPA ha producido varios artículos y documentos en 2009 y 2010, como parte del cumplimiento del Plan de Acción aprobado por la Asamblea General (1-3).

Comisiones internacionales han elaborado cuatro guías. Tres de ellas ya aparecieron en *World Psychiatry* y la cuarta está en etapa de publicación. Abordan pasos, obstáculos y errores a evitar en la organización de la asistencia psiquiátrica en la población (4), cómo combatir la estigmatización de la psiquiatría y los psiquiatras (5), salud mental y asistencia a la salud mental en inmigrantes (6) y protección y promoción de la salud mental en niños de personas con trastornos mentales graves. Ya se dispone de traducciones de estas guías en varios idiomas en la página Web de la WPA ([www.wpanet.org](http://www.wpanet.org)). Próximamente aparecerán más traducciones.

Se están elaborando tres libros dentro del programa de la WPA sobre la depresión en personas con enfermedades orgánicas. Abordan la depresión y la diabetes (7), la depresión y la cardiopatía (8) y la depresión y las neoplasias malignas (9). Se dispone de tres series correspondientes de diapositivas en varios idiomas (15 en el caso de la serie en torno a Depresión y Diabetes) en la página web de la WPA.

Se han llevado a cabo dos encuestas con las Asociaciones Integrantes de la WPA. Ya se publicaron los resultados de la encuesta sobre la reducción de la brecha de tratamiento de los trastornos mentales (10). Los resultados de la encuesta sobre los puntos de vista y las actitudes de los psiquiatras en los diversos países del mundo en relación al diagnóstico y la clasificación de los trastornos mentales, llevada a cabo en colaboración como la Organización Mundial de la Salud como

parte del proceso de desarrollo de la ICD-11, aparecerá en el próximo número de *World Psychiatry*.

El Comité Permanente de la WPA sobre ética ha producido una serie de recomendaciones para las relaciones de psiquiatras y asociaciones psiquiátricas con la industria farmacéutica y está disponible en la página Web de la WPA.

Una comisión internacional ha elaborado un módulo educativo sobre las enfermedades orgánicas en los pacientes con trastornos mentales graves (11). La primera parte de este módulo aparece en este número de *World Psychiatry* (12). La segunda parte será publicada en el siguiente número. En la página Web de la WPA se pueden consultar dos series de diapositivas basadas en estos estudios.

Una comisión internacional (13) ha preparado una serie de recomendaciones sobre los mejores procedimientos para

trabajar con usuarios de servicios y cuidadores familiares (13). El texto final está disponible en la página Web de la WPA. En el próximo número de *World Psychiatry* se publicará un documento en el que se comentan estas recomendaciones.

Una comisión internacional (14) ha elaborado un modelo para la educación de grado y postgrado en psiquiatría y salud mental (14). El texto está disponible en la página Web de la WPA.

Se da la bienvenida a todas las Asociaciones Integrantes de la WPA y a los psiquiatras de todos los países del mundo para que utilicen los materiales antes señalados con fines clínicos, educativos y de investigación y para promover su difusión y traducción a más idiomas.

### **Bibliografía**

1. Maj M. The WPA Action Plan 2008-2011. *World Psychiatry* 2008;7:129-30.
2. Maj M. The WPA Action Plan is in progress. *World Psychiatry* 2009;8:65-6.
3. Maj M. WPA-WHO collaborative activities 2009-2011. *World Psychiatry* 2009;8:129-30.
4. Thornicroft G, Alem A, Dos Santos RA et al. WPA guidance on steps, obstacles and mistakes to avoid in the implementation of community mental health care. *World Psychiatry* 2010;9:67-77.
5. Sartorius N, Gaebel W, Cleveland HR et al. WPA guidance on how to combat stigmatization of psychiatry and psychiatrists. *World Psychiatry* 2010;9:131-44.
6. Bhugra D, Gupta S, Bhui K et al. WPA guidance on mental health and mental health care in migrants. *World Psychiatry* 2011;10:2-10.
7. Katon W, Maj M, Sartorius N (eds). *Depression and diabetes*. Chichester: Wiley-Blackwell, 2010.
8. Glassman A, Maj M, Sartorius N (eds). *Depression and heart disease*. Chichester: Wiley-Blackwell, 2011.
9. Kissane D, Maj M, Sartorius N (eds). *Depression and cancer*. Chichester: Wiley-Blackwell, 2011.
10. Patel V, Maj M, Flisher AJ et al. Reducing the treatment gap for mental disorders: a WPA survey. *World Psychiatry* 2010;9:169-76.
11. Maj M. Physical health in persons with severe mental illness: a public health and ethical priority. *World Psychiatry* 2009;8:1-2.
12. 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.
13. Herrman H. WPA Project on Partnerships for Best Practices in Working with Service Users and Carers. *World Psychiatry* 2010;9:127-8.
14. Tasman A. Update on WPA Education Programs, 2009. *World Psychiatry* 2009;8:190-1.

