

World Psychiatry

Edición en Español

REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN MUNDIAL DE PSIQUIATRÍA (WPA)

Volumen 6, Número 1



Abril 2008

EDITORIAL

Complejidad clínica y diagnóstico integrador centrado en la persona 1
J.E. MEZZICH, I.M. SALLOUM

ARTÍCULOS ESPECIALES

Secuelas neuroconductuales de las lesiones cerebrales traumáticas: evaluación y tratamiento 3
T.W. MCALLISTER

Avances en la endotipificación de la esquizofrenia 11
D.L. BRAFF, T.A. GREENWOOD, N.R. SWERDLOW, G.A. LIGHT, N.J. SCHORK E INVESTIGADORES DEL CONSORTIUM ON THE GENETICS OF SCHIZOPHRENIA

Autismo en los primeros años de vida: actualización 19
F.R. VOLKMAR, K. CHAWARSKA

FORUM – VENTAJAS E INCONVENIENTES DE LA INCLUSIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO EN LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA ESQUIZOFRENIA

¿Debe incluirse el deterioro cognitivo en los criterios diagnósticos de la esquizofrenia? 22
R.S.E. KEEFE

Comentarios

Déficits cognitivos en la esquizofrenia: a corto plazo y a largo plazo 29
J.M. KANE, T. LENCZ

Cognición y diagnóstico diferencial de la esquizofrenia 30
P.D. HARVEY

¿El deterioro cognitivo en la esquizofrenia está preparado para constituir un criterio esencial del diagnóstico? 32
J.M. GOLD

Reflexiones sobre la inclusión del deterioro cognitivo en los criterios diagnósticos de la esquizofrenia 33
M. DAVIDSON

Dominios de la disfunción en la esquizofrenia: implicaciones para el diagnóstico 34
C.A. TAMMINGA

Evaluación del deterioro cognitivo: una adición importante a los criterios diagnósticos de la esquizofrenia 35
H.-J. MÖLLER

Valor añadido de la inclusión del deterioro cognitivo en los criterios diagnósticos de la esquizofrenia 36
S. GALDERISI

Inclusión del deterioro cognitivo en el DSM, para el diagnóstico de la esquizofrenia: si no se hace ahora, ¿cuándo? 37
S.-A. CHONG

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

Integración de tratamientos basados en evidencias de los trastornos mentales comunes en la atención primaria habitual: viabilidad y aceptabilidad de la intervención MANAS en Goa, India 39
S. CHATTERJEE, N. CHOWDHARY, S. PEDNEKAR, A. COHEN, G. ANDREW ET AL

Proceso de suicidio, anuncio de suicidio y situación psicosocial de jóvenes con intentos de suicidio en una comunidad rural de Vietnam 47
D. WASSERMAN, H.T.T. THANH, D.P.T. MINH, M. GOLDSTEIN, A. NORDENSKIÖLD ET AL.

POLÍTICAS DE SALUD MENTAL

Asistencia mental comunitaria en África: opiniones de los profesionales de la salud mental 54
A. ALEM, L. JACOBSSON, C. HANLON

INFORMES DE LAS SECCIONES DE LA WPA

Efectos secundarios de los antipsicóticos atípicos: resumen breve 58
A. ÜÇOK, W. GAEBEL

NOTICIAS DE LA WPA

XIV Congreso Mundial de Psiquiatría (Praga, 20-25 de septiembre de 2008) 63
J. RABOCH, J. LIBIGER

Actualización del Programa Educativo de la WPA sobre Trastornos Depresivos 64
N. SARTORIUS

World Psychiatry

Edición en Español

REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN MUNDIAL DE PSIQUIATRÍA (WPA)

Volumen 6, Número 1



Abril 2008

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: J.E. Mezzich (USA), J. Cox (UK), S. Tyano (Israel), P. Ruiz (USA), A. Tasman (USA), M. Jorge (Brazil)

Advisory Board: H.S. Akiskal (USA), R.D. Alarcón (USA), S. Bloch (Australia), G. Christodoulou (Greece), H. Freeman (UK), M. Kastrup (Denmark), H. Katschnig (Austria), D. Lipsitt (USA), F. Lolas (Chile), J.J. López-Ibor (Spain), 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), 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. Rondón (Perú), L. Salvador-Carulla (España)

Periodicidad: 3 números al año

Disponible en Internet: www.ArsXXI.com/WP

Consulte nuestra página web www.ArsXXI.com donde podrá acceder a nuestras publicaciones

Atención al cliente: Tel. (34) 902 195 484 • Correo electrónico: revistas@ArsXXI.com



Barcelona • Madrid • Buenos Aires • México D.F. • Milán

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: Grupo Ars XXI de Comunicación, S. L.

Passeig de Gràcia 84, 1.ª • 08008 Barcelona • Tel. (34) 932 721 750 • Fax (34) 934 881 193

Arturo Soria 336, 2.ª pl. • 28033 Madrid • Tel. (34) 911 845 430 • Fax (34) 911 845 461

© Copyright World Psychiatric Association

Publicado por Grupo Ars XXI de Comunicación, S. L.

Publicación que cumple los requisitos de soporte válido

ISSN: 1697-0683

Composición y compaginación: Gráfico-5, S. L. • Santiago Rusiñol 23 • 08031 Barcelona

Déposito Legal: B-34.071-2003

Impreso en España

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 Grupo Ars XXI de Comunicación, S. L., del original en lengua inglesa (Volumen 7, Número 1, 2008). La responsabilidad de la traducción recae sólo en Grupo Ars XXI de Comunicación, S. L., y no es responsabilidad de la World Psychiatric Association (WPA).

Translated by Grupo Ars XXI de Comunicación, S. L., from the original English language version (Volume 7, Number 1, 2008). Responsibility for the accuracy of the Spanish language rests solely with Grupo Ars XXI de Comunicación, S. L., and is not the responsibility of the World Psychiatric Association (WPA).

World Psychiatry (Edición en Español) ha sido editada con el permiso de la 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 Grupo Ars XXI de Comunicación, S. L. Si desea realizar cualquier rectificación o cancelación de los mismos, deberá enviar una solicitud por escrito a: Grupo Ars XXI de Comunicación, S. L. Paseo de Gracia 84, 1.ª 08008 Barcelona.

Complejidad clínica y diagnóstico integrador centrado en la persona

JUAN E. MEZZICH¹, IHSAN M. SALLOUM²

¹President, World Psychiatric Association

²Chair, WPA Section on Classification, Diagnostic Assessment and Nomenclature

La complejidad clínica surge como un indicador destacado de la riqueza conceptual y empírica de la Psiquiatría y la Medicina general, haciendo que nuestro campo deba enfrentarse a intrincados retos. Es necesario apreciar, entender y formular esta complejidad en cuanto a sus diversos aspectos y niveles, para poder transmitir adecuadamente el desarrollo de las herramientas clínicas cruciales, especialmente, un modelo diagnóstico eficaz. A este respecto, se está desarrollando un amplio modelo bajo la denominación «diagnóstico integrador centrado en la persona» (*person-centered integrative diagnosis*, PID) (1, 2).

COMPRENSIÓN DE LA COMPLEJIDAD CLÍNICA

El concepto de complejidad clínica abarca múltiples niveles y dominios. A modo ilustrativo, una de las principales preocupaciones en la asistencia clínica es la multiplicidad de trastornos y enfermedades que experimenta la persona en su contexto transversal y longitudinal. También es significativa la diversidad existente en cuanto a la gravedad y la evolución de las enfermedades clínicas. Con respecto a las cuestiones económicas, la complejidad se manifiesta, especialmente, en las definiciones casuísticas y en sus repercusiones para el reembolso de gastos. Otro constituyente importante de la complejidad es la pluralidad de los valores de las personas que experimentan problemas de salud y que solicitan atención sanitaria (3).

Una manifestación importante de la complejidad clínica es la *comorbilidad*, que es ampliamente considerada como un rasgo común de la asistencia clínica regular. Aun reconociendo que, en ocasiones, se ha utilizado erróneamente este término, por ejemplo, tomando dos aspectos de la misma enfermedad como trastornos separados, existen muchas situaciones en las que se aprecia que trastornos clínicos claramente diferentes, como los problemas circulatorios y la depresión, precisan atención específica.

Feinstein (4) subrayó la necesidad de estudiar sistemáticamente, en Medicina general, la comorbilidad, término acuñado por él. Definió la comorbilidad como «cualquier entidad clínica adicional, distinta de la enfermedad índice que está bajo estudio, ya existente o que se presenta durante la evolución clínica de un paciente». Debido a la amplitud de este concepto de comorbilidad, las «entidades clínicas adicionales» pueden llegar a incluir condiciones fisiológicas que requieren asistencia clínica, como el embarazo.

Puede apreciarse comorbilidad entre enfermedades que se encuentran en el mismo capítulo de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE), como el referente a los trastornos mentales. También puede encontrarse entre enfermedades de diferentes capítulos de la CIE. Asimismo, puede señalarse que la comorbilidad es aplicable a la concomitancia de trastornos y circunstancias sociales de importancia clínica, como las situaciones traumáticas y el abuso infantil. La complejidad de la comor-

bilidad puede ampliarse a la participación de múltiples campos, como los trastornos mentales, las afecciones médicas generales y las situaciones sociales clínicamente significativas, una situación que el Workgroup on Comorbidity de la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha denominado *hipercomorbilidad* (5).

El National Comorbidity Survey de EE.UU. (6) reveló que el 79% de todas las personas enfermas presentaba trastornos comórbidos, y que más de la mitad de los trastornos identificados a lo largo de toda la vida se concentraba en el 14% de la población estudiada. En particular, la comorbilidad es común en personas de edad avanzada y, dado que en la actualidad se asiste a un avance de la población de personas mayores en todo el mundo, la comorbilidad se está convirtiendo en un importante problema de salud global.

La comorbilidad conlleva importantes implicaciones para la asistencia clínica, debido a su repercusión tanto en el diagnóstico como en el tratamiento. Puede interferir en la identificación de la enfermedad, dificultando significativamente la atribución de síntomas, con lo que se retarda el diagnóstico nosológico o se producen errores al establecerlo. El curso del trastorno índice puede verse desfavorablemente influido por trastornos comórbidos que pueden dar lugar a una discapacidad y una mortalidad mayores, así como a un aumento del sufrimiento de la persona y de la carga familiar o social. Asimismo, la comorbilidad puede imponer limitaciones a la planificación, la implementación y el resultado del tratamiento.

Con frecuencia se considera que los paradigmas convencionales de asistencia clínica centrados solamente en la enfermedad y la atención inmediata son inadecuados. Esto es especialmente aplicable al enfrentarse a trastornos comórbidos. El Comorbidity Workgroup de la OMS llegó a la conclusión de que la atención centrada en la persona ofrece el planteamiento más prometedor en los casos de trastornos comórbidos, facilitando la coordinación y la integración de servicios. El enfoque centrado en la persona también facilita la consideración de los aspectos positivos de salud, como la capacidad de resistencia a las situaciones adversas (*resiliency*), los recursos, y la calidad de vida. Esto es importante en el tratamiento clínico, la prevención, la rehabilitación y la promoción de la salud.

DIAGNÓSTICO INTEGRADOR CENTRADO EN LA PERSONA

Recientemente la WPA ha abordado el tema de la necesidad de una atención centrada en la persona para responder a la complejidad clínica (desde la comorbilidad hasta los valores de los pacientes) y a otros desarrollos en el campo de la salud, a través del Programa Institucional de Psiquiatría Orientada a la Persona (Institutional Program on Psychiatry for the Person, IPPP) (7, 8). El programa está destinado a promover una Psiquiatría de la persona, para la persona, por la persona y con la persona. Uno de

los componentes de este programa es el diagnóstico clínico, y en este componente hay dos objetivos de trabajo: la colaboración con la OMS para el desarrollo de la CIE-11, y el diseño y el desarrollo del diagnóstico integrador centrado en la persona (1).

Como base de estos desarrollos, cabe destacar el extenso registro de la WPA acerca de los temas de clasificación y diagnóstico. Las Directrices Internacionales para la Evaluación Diagnóstica (International Guidelines for Diagnostic Assessment, IGDA) constituyen una importante contribución a la elaboración del PID (9). También es importante la ya larga colaboración con la OMS, que ha quedado plasmada en una serie de importantes conferencias y congresos y la publicación de dos monografías en *Psychopathology* (10, 11). Asimismo, se ha colaborado con asociaciones psiquiátricas nacionales y regionales: la American Psychiatric Association (APA) (12), la Sociedad China de Psiquiatría (en la elaboración del CCMD-3) (13), la Sociedad Cubana de Psiquiatría (en la elaboración del GC-3) (14), la Federación Francesa de Psiquiatría, y la Asociación Psiquiátrica de América Latina (en la elaboración de la GLADP) (15).

El Grupo de trabajo del IPPP ha desarrollado el modelo teórico del PID durante una serie de reuniones en 2006 y 2007; la reunión más reciente ha sido una importante conferencia en Londres coorganizada con el Department of Health británico. Las características más salientes del PID son las siguientes: constituye un diagnóstico de salud (tanto de la enfermedad como de los aspectos positivos de la salud); supone la implicación y la colaboración del paciente, así como su fortalecimiento, y sirve como base informativa para la prevención, el tratamiento, la rehabilitación y la promoción de la salud. Estratégicamente, el modelo de PID constituye un entramado biopsicosociocultural, articula la ciencia y el humanismo, utiliza todas las herramientas descriptivas correspondientes (categorías, dimensiones y narrativas) en una estructura de múltiples niveles, e involucra a médicos, pacientes y familias en una «asociación» diagnóstica.

Durante la elaboración del mencionado modelo del PID, se desarrollarán las directrices PID (PID Guide). Este desarrollo abarcará las siguientes fases: preparación del primer borrador de las directrices PID (durante 2008), evaluación (fiabilidad, validez y viabilidad) del borrador (2009), finalización y publicación de las directrices PID (2010) y, finalmente, traducción, implementación y formación (2011 y años siguientes).

CONCLUSIONES

La complejidad clínica evidencia la riqueza del campo de la Psiquiatría y constituye un gran desafío para nuestra responsabilidad profesional. La WPA está respondiendo a este desafío a tra-

vés del programa IPPP y el desarrollo del modelo PID y de sus directrices, en colaboración con todos sus componentes institucionales, especialmente, los Global Network of National Classification and Diagnosis Groups, así como estrechando los vínculos con las principales organizaciones internacionales médicas y de la salud.

World Psychiatry 2008; 7:1-2

Bibliografía

1. Mezzich JE, Salloum IM. Towards innovative international classification and diagnostic systems: ICD-11 and person-centered integrative diagnosis. *Acta Psychiatr Scand* 2007;116:1-5.
2. Mezzich JE, Salloum IM. On person-centered integrative diagnosis. *Die Psychiatrie* 2007;4:262-5.
3. Fulford KWM, Dickenson D, Murray TH (eds). *Healthcare ethics and human values: an introductory text with readings and case studies*. Malden: Blackwell, 2002.
4. Feinstein AR. *Clinical judgment*. Huntington: Krieger, 1967.
5. Mezzich JE, Salloum IM. Report of the WHO Workgroup on Comorbidity. Geneva, 2004.
6. Kessler R, McGonagle KA, Nelson CB 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.
7. Mezzich JE. Psychiatry for the Person: articulating medicine's science and humanism. *World Psychiatry* 2007;6:1-3.
8. Mezzich JE. The dialogal basis of our profession: Psychiatry with the Person. *World Psychiatry* 2007;6:129-30.
9. World Psychiatric Association. *Essentials of the World Psychiatric Association's International Guidelines for Diagnostic Assessment (IGDA)*. *Br J Psychiatry* 2003;182(Suppl. 45):s37-s66.
10. Mezzich JE, Ustun TB. International classification and diagnosis: critical experience and future directions. *Psychopathology* 2002;35 (special issue).
11. Banzato CEM, Mezzich JE, Berganza CE (eds). *Philosophical and methodological foundations of psychiatric diagnosis*. *Psychopathology* 2005;38 (special issue).
12. Mezzich JE, Banzato CEM, Cohen P et al. Report of the American Psychiatric Association Committee to Evaluate the DSM Multiaxial System. Presented to the APA General Assembly, Atlanta, May 21, 2005.
13. Chinese Society of Psychiatry. *Chinese Classification of Mental Disorders, 3rd ed*. Beijing: Chinese Society of Psychiatry, 2002.
14. Otero AA (ed). *Tercer Glosario Cubano de Psiquiatría (GC-3)*. La Habana: Hospital Psiquiátrico de La Habana, 2001.
15. Asociación Psiquiátrica de América Latina. *Guía Latinoamericana de Diagnóstico Psiquiátrico*. Guadalajara: Editorial de la Universidad de Guadalajara, 2004.

Secuelas neuroconductuales de las lesiones cerebrales traumáticas: evaluación y tratamiento

THOMAS W. McALLISTER

Department of Psychiatry, Dartmouth-Hitchcock Medical Center, 1 Medical Center Drive, Lebanon, NH 03756, USA

La lesión cerebral traumática (LCT) constituye un problema de salud pública mundial. Durante las últimas décadas, la optimización de la atención aguda ha dado lugar a tasas superiores de supervivencia. Lamentablemente, la mayoría de los que sobreviven a las LCT de moderadas a graves presenta secuelas neuroconductuales crónicas, como déficits cognitivos, cambios en la personalidad y aumento de las tasas de enfermedades psiquiátricas. Estos problemas neuroconductuales son comprensibles en el contexto del perfil típico de las lesiones cerebrales regionales asociadas con el trauma. Este artículo presenta un resumen de las secuelas neuroconductuales de la LCT y describe aspectos que deben ser considerados en la evaluación y el tratamiento de estos problemas.

Palabras clave: lesión cerebral traumática, secuelas neuroconductuales, daños cerebrales regionales, déficits cognitivos, cambios de personalidad

La lesión cerebral traumática (LCT) es un problema de salud pública mundial. En una revisión reciente de los estudios epidemiológicos en Europa se indica una incidencia de 235 casos hospitalizados (incluyendo los fallecimientos) por 100.000 habitantes (1). En EE.UU., la incidencia se estima en 150 casos por 100.000 habitantes (2). Se dispone de menos datos de otras regiones del mundo, pero se supone que la LCT es un problema mundial significativo. Cabe destacar que las tasas de incidencia se calculan únicamente a partir de los casos hospitalizados y no incluyen a aquellos individuos que no solicitan asistencia hospitalaria o no tienen acceso a ella. En consecuencia, la incidencia real de este tipo de lesiones probablemente sea 3 a 4 veces superior a la que indican las cifras mencionadas. La mayoría de los estudios sugiere que las tasas de incidencia de LCT son máximas en la segunda y tercera década de la vida, con un incremento secundario en personas de edad avanzada, a causa de caídas (2, 3). Los varones tienen una mayor probabilidad de sufrir LCT que las mujeres (2, 3).

En las últimas décadas, se ha constatado en los países desarrollados una reducción de las tasas de mortalidad asociadas a la LCT, lo que –en general– se atribuye a la mejora de los sistemas de asistencia y al incremento de la seguridad en los diseños de los vehículos motorizados. Muchos individuos presentan lesiones cerebrales traumáticas leves, y prácticamente todos los individuos que sobreviven a una LCT de moderada a grave quedan con secuelas neuroconductuales importantes a largo plazo (4-6). En consecuencia, la reducción de las tasas de mortalidad asociada a la LCT (7) ha dado paso a un incremento significativo del número de individuos con trastornos neuroconductuales a largo plazo, relacionados con la LCT (8, 9).

El traumatismo cerebral puede deberse a lesiones penetrantes (causadas por mecanismos que penetran en la sustancia cerebral, p. ej., proyectiles) y a lesiones no penetrantes. Este artículo se centra en estas últimas. A pesar de los diferentes contextos e instrumentos, los procesos físicos y biomecánicos subyacentes al daño cerebral por lesiones no penetrantes presentan algunas características en común. Esto da lugar a que determinadas regiones cerebrales tengan un mayor riesgo que otras, por lo cual es posible establecer algunos planteamientos generales sobre el perfil típico de la lesión cerebral asociada a un traumatismo. Evidentemente, la evaluación y el tratamiento de las secuelas neuroconductuales de la LCT surgen de una comprensión de este perfil de lesión.

RELACIONES DEL PERFIL DE UNA LESIÓN CON LAS SECUELAS NEUROCONDUCTUALES

Existen dos amplias categorías de fuerzas que dan lugar a la lesión cerebral: el contacto (o impacto) y la inercia (aceleración o desaceleración). Las lesiones por contacto se deben a que el cerebro entra en contacto con un objeto (que puede ser el cráneo o algún objeto externo). A menudo, los mecanismos por contacto dan lugar a una lesión de cuero cabelludo, cráneo y superficie cerebral (p. ej., contusiones, laceraciones, hematomas) (10). Los lugares frecuentes de este tipo de lesión son los polos temporales anteriores, las cortezas temporales laterales e inferiores, los polos frontales y las cortezas orbitofrontales.

Las lesiones por inercia son resultado de una rápida aceleración o desaceleración del cerebro, que produce fuerzas de cizallamiento, tensión y compresión. Estas fuerzas presentan el impacto máximo en axones y vasos sanguíneos, dando lugar a lesiones axónicas, desgarros de tejido y hematomas intracerebrales. Estos mecanismos también producen lesiones más extensas o difusas (lesión axónica difusa) en la materia blanca. Las áreas especiales de vulnerabilidad son, entre otras, el cuerpo calloso, el tronco cerebral rostral y la materia blanca subfrontal (10).

Muchas lesiones son producto de una mezcla de ambas fuerzas. La lesión provocada por las dos fuerzas se puede producir inmediatamente (lesión primaria) y también puede desarrollarse con el tiempo (lesión secundaria). La lesión secundaria se debe a una serie de factores, como hipoxia, edemas y aumento de la presión intracraneal. Además, la distorsión mecánica de las neuronas produce la liberación masiva de neurotransmisores, con el consiguiente desencadenamiento de las cascadas de lesiones excitotóxicas (11). Si bien, probablemente, esto se produce en todo el cerebro, las cascadas excitotóxicas y otras formas de lesiones secundarias, como hipoxia e isquemia, tienen un efecto desproporcionado en determinadas regiones cerebrales, como el hipocampo, incluso en el contexto de una lesión bastante leve (12).

El surgimiento de dispositivos explosivos (en especial, «dispositivos explosivos improvisados»), como forma primaria de ataque en los conflictos en Irak y Afganistán, así como en otras regiones de convulsiones políticas, ha llamado la atención sobre los efectos de la «lesión por onda expansiva». Las explosio-

nes generan una onda que desplaza rápidamente aire sobrecalentado y sobrepresurizado, seguido de una meseta de presión baja. Estas ondas son especialmente lesivas en órganos y cavidades repletas de aire y líquidos y también pueden asociarse a una lesión cerebral significativa (13-15). En la actualidad, no se sabe si los efectos de las lesiones cerebrales por onda expansiva están relacionados con los efectos mecánicos de la onda presurizada, con la distorsión de tejido vascular y/o tejido nervioso, con los efectos de la inercia producida por la alternancia de acontecimientos de presión alta y de presión baja, o con algún otro mecanismo. Es evidente que a menudo participan otros mecanismos de lesión, como mecanismos por impacto (entrada en contacto con un objeto), por inercia (aceleración/desaceleración rápidas del cerebro) y por penetración de metralla o desechos.

En consecuencia, el perfil típico de lesión implica una combinación de lesión primaria (que se produce en el momento de la incidencia de la fuerza) y lesión secundaria (que, tras la lesión primaria, se desarrolla con el tiempo), así como una combinación de lesión focal y difusa. Además, si bien el daño puede ser difuso o multifocal, existen determinadas regiones cerebrales muy vulnerables a la lesión, que son responsables de las tasas elevadas de conductas problemáticas y, probablemente, del aumento de las tasas de enfermedad psiquiátrica que se asocia a las lesiones. Estas regiones son, entre otras, la corteza frontal y la materia blanca subfrontal, las estructuras más profundas de la línea media, como los ganglios basales, el tronco cerebral rostral y los lóbulos temporales del hipocampo.

Aparte del perfil de lesiones cerebrales regionales mencionado, se dispone de indicios de que, en la LCT, se producen alteraciones de los neurotransmisores que desempeñan importantes funciones en el mantenimiento de la homeostasis cognitiva y conductual. Por ejemplo, se produce una disfunción significativa de los sistemas catecolaminérgicos, asociada a la LCT (16-18). Asimismo, existen indicios de alteraciones del tono colinérgico central (19-23) después del traumatismo. El sistema colinérgico desempeña un papel importante en muchos dominios cognitivos, en particular, en la memoria y la atención (24) y también puede estar implicado en la génesis de trastornos afectivos, en particular, la depresión (25). El sistema serotoninérgico se activa en las LCT con un aumento de las concentraciones de serotonina, que se evidencia especialmente en las áreas con lesiones tisulares significativas y en asociación con una reducción de la utilización de glucosa cerebral regional (10, 26-28).

CAMBIOS EN LA COGNICIÓN

Los déficits cognitivos iniciales y persistentes constituyen las molestias más comunes tras las LCT (29, 30) y suponen el principal obstáculo para una normalización de las funciones relacionadas con la capacidad de vivir de modo independiente, la readaptación social, la vida familiar y las actividades laborales (31, 32). Es predecible el deterioro en diferentes dominios cognitivos: las funciones ejecutivas frontales (resolución de problemas, cambios de entorno, control de impulsos, autocontrol) (33, 35), la atención (36,37), la memoria a corto plazo y el aprendizaje (38-43), la velocidad de procesamiento de información (44, 45) y las funciones del habla y el lenguaje (46-49). Obviamente, éstos no son dominios completamente independientes, y habitualmente se presenta una mezcla de déficits de diverso grado en todos los dominios.

CAMBIOS DE PERSONALIDAD

Con frecuencia, los supervivientes, sus familiares y sus cuidadores describen las alteraciones en la regulación emocional y conductual como «cambios de la personalidad». Esto se puede expresar de dos formas diferentes: exageración de los rasgos anteriores a la lesión o cambios fundamentales en los patrones de conducta. Dentro de la última categoría, el análisis detallado suele revelar que el cambio puede consistir en alteraciones de la frecuencia o la intensidad de las respuestas previsible a señales o estímulos ambientales, o en patrones de respuesta imprevisibles. Se reconocen diferentes agrupaciones habituales de los síntomas que caracterizan los «cambios de personalidad».

Un aspecto problemático es la *impulsividad*. Ésta puede manifestarse en expresiones verbales, acciones físicas, decisiones repentinas y falta de juicio, y surge de la incapacidad de considerar completamente las repercusiones de una determinada acción. Esto se relaciona estrechamente con el concepto de *dependencia de los estímulos*, según el cual el individuo responde a la señal más sobresaliente del entorno o adjudica una importancia exagerada a una señal en particular, sin tener en cuenta focos de atención o prioridades anteriormente determinadas.

Un segundo aspecto problemático es la *irritabilidad*. En los supervivientes puede describirse una mayor irritabilidad o un enfado más inmediato. Si bien puede percibirse una señal particular como una contrariedad legítima, la respuesta es característicamente desproporcionada al estímulo que la desencadena. Las respuestas pueden ser desde arrebatos verbales hasta conductas peligrosas, agresivas y atacantes. Este déficit de modulación se diferencia en su intensidad, inicio y duración del patrón anterior a la lesión, en cualquier individuo dado.

Un tercer aspecto es la *inestabilidad afectiva*. Los supervivientes, familiares y cuidadores a menudo describen expresiones emocionales exageradas, desproporcionadas al estímulo desencadenante, y fuera del espectro de respuestas a estímulos similares que se manifestaba antes de la lesión. Las señales que antes provocaban tristeza momentánea ahora precipitan llantos o gritos. Los acontecimientos que en el pasado podían provocar enfurruñamiento o contestaciones irritadas ahora dan lugar a arrebatos verbales ruidosos e iracundos que se acompañan de una marcada activación simpática. Otras características adicionales son un inicio paroxístico, una duración breve y un posterior remordimiento. Este fenómeno se manifiesta en otros trastornos del sistema nervioso central y se ha denominado afecto patológico, labilidad afectiva, afecto pseudobulbar e incontinencia afectiva (51).

La carga de los cambios mencionados de personalidad y de conducta se complica, a menudo, por una sorprendente y, en ocasiones, devastadora *falta de conciencia* de estos cambios (52, 53). El individuo lesionado puede ser incapaz de apreciar que su comportamiento ha cambiado, en gran contraste con sus familiares o cuidadores, quienes son dolorosamente conscientes de que el individuo lesionado ha cambiado radicalmente en su forma de ser y, con frecuencia, pueden proporcionar un informe detallado de estos cambios. De forma alternativa, el individuo con LCT puede percatarse vagamente de que ha cambiado y manifestar: «no soy como era», e incluso luchar por definir la forma específica en que su conducta o su personalidad difieren de las que presentaba antes de la lesión. Es menos probable que los individuos con LCT sean conscientes de los cambios en la conducta y la función ejecutivas que de los cambios en otros dominios más concretos, como la función moto-

ra (54). Además, en muchos estudios (55-58), aunque no en todos (59), se ha constatado que el grado de conciencia se relaciona con los parámetros funcionales y de desempeño laboral. La bibliografía sugiere que la falta de conciencia de enfermedad no se debe simplemente a un déficit cognitivo global, sino más bien está relacionada con una disfunción frontal ejecutiva (60, 61). Con frecuencia, esta dimensión del individuo que ha sufrido este tipo de lesión constituye el foco de preocupación para la familia y los cuidadores, pero, a menudo, el propio individuo no la reconoce (8, 62-66). Incluso cuando el individuo admite algunas dificultades, con frecuencia es incapaz de predecir las repercusiones de estos déficits en situaciones sociales actuales o futuras.

Otro aspecto problemático es la *apatía*. El déficit subyacente asociado con la apatía se sitúa en el dominio de la conducta motivada (67). Aunque no sea tan evidentemente trastornante como algunos de los restantes cambios mencionados, puede constituir un foco de preocupación y, a menudo, es el motivo por el cual los individuos lesionados no logran progresar en programas de rehabilitación. Con frecuencia, la apatía se malinterpreta como pereza o depresión y, aunque parezca paradójico, puede mostrarse agresividad hacia el individuo en el momento en que se intenta implicarlo en actividades por las que muestra poco interés, lo que puede precipitar una conducta agresiva de la persona (68).

La apatía es bastante habitual después de una LCT. Kant *et al.* (69) observaron que se manifestaba (combinada con depresión) en el 60% de su muestra. Andersson *et al.* (70) observaron que casi la mitad de sus individuos con LCT tenía un grado significativo de apatía. Los déficits en la conducta motivada pueden producirse asociados con una lesión del circuito «de recompensa» (68, 71). Los puntos centrales de este circuito son la amígdala, el hipocampo, el núcleo caudado, las cortezas entorrinales y cinguladas, el área tegmental ventral y el haz preencefálico medial. Los sistemas catecolaminérgicos, en particular el sistema dopaminérgico mesolímbico, desempeñan un papel importante en la modulación del sistema de recompensa (68, 71).

RELACIONES ENTRE EL PERFIL DE UNA LESIÓN Y LOS CAMBIOS DE PERSONALIDAD

El análisis exhaustivo de los sustratos neuroanatómicos de las mencionadas conductas rebasaría el ámbito de este artículo. Sin embargo, resulta bastante sencillo entender la vinculación entre el perfil de lesión en una LCT típica y algunas de estas conductas. Se han identificado cinco circuitos frontales subcorticales principales, de los que tres desempeñan papeles significativos en las formas no motoras de la conducta (72). Cada uno de estos tres circuitos puede afectar la conducta motivada, aunque de formas algo diferentes. La lesión de la corteza prefrontal dorsolateral y su circuito altera las funciones ejecutivas, como la memoria de trabajo, la toma de decisiones, la resolución de problemas y la flexibilidad mental. La lesión de la corteza orbitofrontal y los puntos nodales relacionados provoca una alteración de las conductas intuitivas reflexivas sociales y la capacidad de autocontrol y autocorrección en tiempo real dentro de un contexto social. La lesión de la corteza cingulada anterior y del circuito relacionado afecta las conductas motivadas y relacionadas con la recompensa.

La lesión de las regiones intermedias temporales altera otros aspectos de la memoria, la integración suave de la memoria emo-

cional con la experiencia actual, y la evaluación en tiempo real de la importancia del estímulo. Los circuitos frontales subcorticales responsables de estos dominios importantes de las funciones intelectuales más elevadas y de la conducta humana empática, motivada y matizada son sumamente vulnerables a la agresión en la lesión cerebral traumática típica.

RELACIONES DE LA LESIÓN CEREBRAL TRAUMÁTICA CON TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS

Además de los cambios ya señalados en la cognición, la conducta y la personalidad, un significativo conjunto de datos sugiere que la LCT da lugar a un incremento del riesgo relativo de desarrollar diferentes trastornos psiquiátricos, como trastornos afectivos y de ansiedad, abuso de sustancias y síndromes psicóticos (73-76). Por ejemplo, Kopenen *et al.* (76) estudiaron a 60 individuos, 30 años después de sufrir una lesión cerebral traumática, constatando que casi la mitad de ellos (48%) había desarrollado un nuevo trastorno psiquiátrico del Eje I tras su lesión. Los diagnósticos más comunes eran depresión, abuso de sustancias y trastornos de ansiedad. Las tasas de los diferentes trastornos a lo largo de la vida y en el momento del estudio (depresión: 26 y 10%; trastornos de angustia: 8 y 6%, y trastornos psicóticos: 8 y 8%, respectivamente) fueron significativamente superiores a las tasas basales observadas en el estudio Epidemiologic Catchment Area (ECA) (77). Hibbard *et al.* (74) estudiaron a 100 adultos tras una lesión cerebral traumática (como promedio, 8 años después de la lesión). Un número significativo de individuos presentaba trastornos del Eje I antes de la lesión. Tras la lesión, los diagnósticos más frecuentes fueron depresión mayor y trastornos de ansiedad (es decir, trastorno de estrés postraumático, trastorno obsesivo-compulsivo y trastorno de angustia). Casi la mitad (44%) de los individuos tenía dos o más trastornos. Más recientemente, este grupo refirió un estudio longitudinal de 188 individuos incluidos en los cuatro años siguientes a la lesión, que fueron evaluados en intervalos anuales en al menos dos ocasiones (78). Nuevamente, observaron un aumento de las tasas (en comparación con las tasas basales de la población, referidas en el estudio ECA) de trastornos psiquiátricos (depresión y abuso de sustancias) antes de la lesión. Después de ésta, se produjo un aumento de las tasas de depresión, trastorno de estrés postraumático y otros trastornos de ansiedad. Esto último se verificó, especialmente, en aquellas personas con trastornos psiquiátricos anteriores a la lesión. Además, las tasas fueron máximas en el punto de evaluación inicial después de la lesión y se estabilizaron o disminuyeron con el tiempo. Van Reekum *et al.* (75) revisaron cuidadosamente la relación entre LCT y una serie de trastornos psiquiátricos y utilizaron los datos de ECA para las tasas basales, concluyendo que la LCT se asoció a un aumento del riesgo relativo de graves trastornos psiquiátricos. Asimismo, otros autores documentaron un aumento de los indicadores de enfermedad psiquiátrica tras una lesión cerebral traumática y un aumento del coste médico asociado a estos indicadores (79, 80).

Al igual que en cualquier trastorno potencialmente discapacitante, los individuos con LCT refieren una serie de síntomas en diferentes dominios (desánimo, frustración, fatiga, ansiedad, etc.). No todos estos síntomas tendrán categoría suficiente para configurar un trastorno. Sin embargo, los conjuntos de síntomas que son constantes y mantenidos a lo largo del tiempo (por lo general, semanas) y que tienen suficiente gravedad para interferir en el funcionamiento social o laboral,

o en la calidad de vida, pueden considerarse legítimamente como trastornos. En los estudios mencionados antes, se utilizaron criterios estandarizados que tuvieron en cuenta este tipo de principios, y se demostró claramente que la lesión cerebral traumática actúa como portal para el desarrollo de muchos trastornos psiquiátricos. La observación constante de que los individuos que sufren este tipo de lesiones presentan una tasa basal superior de trastornos psiquiátricos antes de la lesión también sugiere que hay una interacción recíproca: los trastornos psiquiátricos predisponen a una lesión cerebral traumática y, a su vez, ésta predispone al individuo a desarrollar trastornos psiquiátricos.

Además de los trastornos psiquiátricos mencionados, también se ha informado una relación entre LCT y demencia. Muchos individuos con LCT que tienen alteraciones significativas de la memoria y la función ejecutiva cumplen la definición del DSM-IV de demencia. Sin embargo, el interrogante más importante es si la exposición a una LCT aumenta el riesgo de sufrir más adelante un trastorno de demencia progresiva como la enfermedad de Alzheimer. En la actualidad, no es posible afirmar definitivamente si la LCT, en especial si es leve, es un factor de riesgo para esta enfermedad. Recientemente, Jellinger (81) revisó este tema, concluyendo que tanto la enfermedad de Alzheimer como la LCT se asocian a anomalías en el depósito de proteínas amiloides y tau, y que varios estudios epidemiológicos han sugerido que la enfermedad de Alzheimer se manifiesta con mayor frecuencia en individuos con LCT o que se reduce la edad de inicio de la enfermedad después de este tipo de lesión, en comparación con los individuos de comparación no lesionados. Es posible que la menor reserva cognitiva asociada con la LCT facilite la manifestación precoz de síntomas de demencia en individuos destinados a desarrollar la enfermedad de Alzheimer (82).

EVALUACIÓN NEUROPSIQUIÁTRICA

De lo anteriormente mencionado, se desprende con claridad que la valoración cuidadosa de los problemas neuroconductuales debe ser un componente importante de la evaluación y la rehabilitación de individuos con LCT. Además, el patrón de secuelas debe corresponder con el perfil de la lesión. El trabajo esencial de la evaluación neuropsiquiátrica reside en el proceso de elucidar el perfil de la lesión cerebral, evaluar el perfil de signos y síntomas, y relacionar ambos perfiles para evaluar la medida de ajuste. Los signos y los síntomas que no se deben al perfil de la lesión deben poder ser explicados sobre otra base; en caso de no poder explicarlos, debe reevaluarse el perfil de la lesión.

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los déficits cognitivos que con frecuencia acompañan a una LCT alteran la evaluación neuropsiquiátrica, en particular, el registro de los antecedentes. La presencia de déficits de memoria a corto plazo, los problemas con el secuenciado de acontecimientos en el tiempo y las dificultades con el autocontrol y la autoconciencia pueden dificultar enormemente que el individuo refiera una historia clara y coherente. En consecuencia, el médico está obligado a recurrir a otras fuentes de información (miembros de familia, amigos, jefes, registros médicos/escolares/profesionales anteriores) que puedan ayudar a esclarecer la historia y el actual cuadro clínico.

La evaluación de los efectos de una lesión debe iniciarse con una minuciosa indagación acerca de cómo era el individuo antes de la lesión. En ausencia de este tipo de información, cabe

el importante riesgo de atribuir erróneamente a la lesión cerebral rasgos, características y conductas que el individuo ha manifestado durante toda su vida. Lo ideal es obtener este tipo de información basal poco después de la lesión. Cuanto más tiempo pase desde el momento de la lesión, mayor será la tendencia a atribuir (erróneamente) características y conductas a la lesión.

Una vez que se ha completado el cuadro inicial del individuo, el médico se encuentra en situación de evaluar exactamente los cambios que se han producido desde el momento de la lesión. Resulta importante evaluar cuidadosamente los dominios funcionales que con frecuencia se ven afectados por la lesión: la cognición, la personalidad, la regulación del estado de ánimo, el habla y el lenguaje, la movilidad y los dominios de orden superior (rendimiento laboral, familiar y en otros contextos).

Es importante hacer hincapié en que la asociación temporal no garantiza la causalidad. Existen varias vías a través de las que el cambio neuroconductual puede asociarse a una lesión cerebral. Los cambios pueden ser un efecto directo de la lesión del tejido neural, con la posterior alteración de las funciones dependientes del tejido dañado. De forma alternativa, el cambio puede reflejar el desarrollo de una nueva enfermedad o trastorno, que dirige el cambio conductual. Además, los cambios conductuales pueden deberse al significado del accidente o la lesión para el individuo: por ejemplo, pueden ser una reacción a la pérdida de la autoestima a causa de una lesión desfigurante, la pérdida de movilidad o el desempleo. Finalmente, los cambios en el entorno –como en la situación habitacional, en los cuidadores o en la vida cotidiana– pueden tener un enorme impacto en la conducta y en la adaptación de un individuo con lesión cerebral u otras enfermedades neuropsiquiátricas. En un individuo que manifiesta brotes nuevos de agresividad asociados a la necesidad de asistencia domiciliaria, puede ser más útil formar al cuidador que incrementar masivamente la medicación. Por otro lado, si este paciente da claras muestras de lesión orbitofrontal, es posible que haya bajado tanto el umbral de tolerancia a la frustración que el tratamiento exija tanto planteamientos medicamentosos como la manipulación del entorno.

La evaluación y la formulación correctas de la importancia o la contribución de cada uno de los factores mencionados en la génesis de las conductas problemáticas enmarcan lo que puede denominarse paradigma neurobiopsicosocial. Difiere de las evaluaciones psiquiátricas más tradicionales en cuanto a la importancia fundamental atribuida a la comprensión del perfil de la lesión cerebral regional y del abanico de circuitos conductuales complejos que este perfil razonablemente interrumpiría. En consecuencia, el trabajo de la evaluación neuropsiquiátrica puede resumirse como un proceso que comprende la comparación entre el perfil de la lesión cerebral y los cambios producidos en la cognición, la conducta y el funcionamiento global, y la determinación del grado de ajuste entre los resultados previstos y los reales. Esto se realiza mediante un proceso de interpretación, en el que el médico asigna pesos relativos a las diferentes contribuciones de los componentes neurales, biológicos, psicológicos y sociales. Las intervenciones terapéuticas requeridas deben surgir como consecuencia lógica de esta formulación. Es importante destacar que incluso médicos con experiencia se equivocan a lo largo de este proceso, debido a la complejidad de las manifestaciones clínicas y a que no se dispone de todos los datos. En consecuencia, el componente final importante de este proceso es la reevaluación regular de la eficacia de la intervención. Cada formula-

ción debe basarse en una hipótesis, y cada intervención debe surgir lógicamente y de una forma empíricamente comprobable de esta formulación (p. ej., «en mi opinión el incremento de la agresividad se debe a la depresión, en consecuencia, prescribiré un antidepresivo»). La falta de respuesta o una respuesta incompleta a la intervención debe llevar a una reevaluación y a la formulación de una nueva hipótesis examinable. Es aceptable equivocarse, lo que no es aceptable es adoptar un pensamiento negligente.

PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO

Debido a déficits cognitivos y sensoriomotores asociados a la LCT, es posible que las manifestaciones clínicas de los trastornos psiquiátricos comunes no cumplan los criterios diagnósticos estándar descritos en el DSM. En consecuencia, es razonable tener criterios amplios cuando se establece un diagnóstico en individuos con LCT. Cabe destacar que existen dos grupos de factores que contribuyen a las secuelas neuroconductuales de la LCT: los cambios en la personalidad inducidos por la lesión y el surgimiento de un trastorno psiquiátrico. Se plantea un problema cuando el trastorno se presenta como un aumento o un empeoramiento de los cambios en la personalidad. Por ejemplo, es bastante común que individuos con LCT presenten básicamente un grado elevado de irritabilidad o una menor tolerancia a la frustración. También es bastante habitual que estos rasgos se exageren si se superpone un episodio de depresión o manía (o de cualquier otro trastorno psiquiátrico). Si el médico no dilucida claramente el nivel basal posterior a la lesión y asegura claramente en dónde se produjo el cambio, es muy fácil malinterpretar la conducta problemática.

Lo más conveniente es tener una idea clara de lo que está causando la conducta problemática antes de diseñar un plan de tratamiento. Muchos clínicos todavía tienden a prescribir antipsicóticos o inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina sin saber o ni siquiera formular una hipótesis sobre lo que están tratando. Es entonces un planteamiento sintomático, similar a lo que sería el tratamiento de una fiebre bacteriana con paracetamol y no con antibióticos. En el campo neuropsiquiátrico, el planteamiento sintomático debería ser el último recurso, después de haber intentado excluir o determinar cuidadosamente la presencia de trastornos del Eje I (por ejemplo, depresión, manía o psicosis) y enfermedades neuroclínicas (p. ej., crisis complejas parciales, dolor, complicaciones yatrogénicas, efectos secundarios de la medicación) o factores ambientales que puedan ser responsables de los síntomas y de los cambios en la conducta.

Existen ocasiones, por ejemplo, cuando resulta complicado obtener datos o cuando son graves los déficits neurológicos a través de los cuales se expresan las conductas, en las que no se encuentra ninguna causalidad para una determinada conducta o grupo de conductas y, en consecuencia, no se pueden tomar decisiones claras respecto a la estrategia de tratamiento. Un recurso alternativo es conceptualizar el conjunto de conductas como si fueran un síndrome particular o como si representarían lo que Tariot *et al.* (83, 84) han denominado «metáfora conductual». Por ejemplo, un individuo que expresa aumento del negativismo, pérdida de interés en las actividades, conducta autodestructiva o autolesiva, o ambas, puede ser conceptualizado como portador de un síndrome depresivo y, en consecuencia, recibir razonablemente una pauta antidepresiva. Un individuo con aumento de la irritabilidad, incremento de la ex-

citabilidad y activación, y una reducción significativa del sueño puede ser conceptualizado como portador de un síndrome irritable tipo manía y, en consecuencia, recibir un tratamiento inicial con un estabilizador del estado de ánimo. El aspecto importante es que se trata de hipótesis que deben ser verificadas. Antes de iniciar el tratamiento, deben identificarse las conductas diana y las frecuencias basales y prescribir un ensayo adecuado, aunque limitado en el tiempo. Es necesario decidir claramente cuál es el objetivo y, si no se obtiene el fin deseado, interrumpir la medicación y considerar un esquema conceptual alternativo.

Los individuos con trastornos cognitivos presentan una mayor sensibilidad no sólo a las medicaciones, sino también al entorno en el que viven. La *dependencia de los estímulos* se refiere a la tendencia a ser muy sensible a los acontecimientos del entorno inmediato, quizá en relación con las dificultades en la atención (atención compleja, selectiva y mantenida) y los problemas resultantes para priorizar los estímulos de entrada y suprimir o bloquear estímulos de importancia secundaria. En su esencia puede tratarse de un problema para asignar o decodificar la importancia adecuada de un estímulo, a partir del influjo constante de signos y estímulos del entorno.

El *deseo de rutina* se refiere a la sensibilidad de los individuos con déficit cognitivos frente a cambios en la rutina o las actividades programadas. Esto puede estar relacionado con los mencionados déficits en la función ejecutiva, en la que las dificultades en la resolución de problemas y en la flexibilidad mental pueden ser bastante evidentes. A estos cambios en la rutina los individuos responderán a menudo con ansiedad, irritabilidad o reacciones incluso catastróficas.

Por lo general, tanto los individuos lesionados como los no lesionados basan la mayor parte de sus decisiones y acciones inmediatas y a largo plazo en sus predicciones con respecto a la respuesta que generará una determinada acción. El aumento de la probabilidad de respuestas favorables y la reducción de la probabilidad de respuestas indeseables constituyen fuerzas poderosas para conformar la conducta. Los individuos que viven en un entorno en el que una misma conducta genera diferentes respuestas de diferentes personas o de la misma persona en distintos momentos pueden llegar a sentir confusión, ansiedad y agitación.

Es importante considerar cuidadosamente los mencionados factores cuando se realiza una evaluación neuropsiquiátrica. Si se ignora el entorno y los factores que puedan estar provocando las conductas problemáticas, se reducirá enormemente la eficacia de cualquier medicación prescrita, incluso a pesar de ser la adecuada. Por otra parte, sin una prescripción medicamentosa correcta, incluso el mayor de los esfuerzos para aplicar análisis conductuales y modificar el entorno puede ser en vano. Por lo tanto, el interrogante terapéutico no debe ser: «¿Prescribimos un medicamento o desarrollamos un plan conductual?», sino que es conveniente plantearse lo siguiente: «¿Qué medicación, prescrita en el contexto de determinados cambios en el entorno y determinadas estrategias para conformar la conducta, tiene el mayor potencial de éxito?»

CONCLUSIONES

El diagnóstico y el tratamiento de las secuelas neuroconductuales de la LCT efectuados de un modo meticuloso desempeñan un papel importante para avanzar en el proceso de rehabilitación. Es necesario conocer y comprender el perfil de las lesiones locales estructurales y neuroquímicas asociadas a la

lesión cerebral traumática típica y en qué medida dicho perfil predice las secuelas neuroconductuales habituales. La cuidadosa evaluación exige una descripción exacta del estado funcional y neuroconductual del individuo anterior a la lesión y la evaluación del cambio posterior a la lesión. Resulta útil ser consciente de los problemas de diagnóstico en individuos que presentan una conducta basal fluctuante, que pueden tener déficit cognitivos significativos y en los que puede haber un desajuste entre el estado emocional interno y las conductas externas. El tratamiento debe seguir un esquema diagnóstico claramente articulado, debe estar limitado en el tiempo, y debe ser reevaluado en caso de falta de respuesta o respuesta incompleta.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido subvencionado, en parte, por National Institutes of Health (becas RO1 NS40472-01, RO1 HD048176-01, RO1 NS055020, R01HD48638), el New Hampshire Hospital, y la Ira DeCamp Foundation.

World Psychiatry 2008; 7:3-10

Bibliografía

1. Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M et al. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir* 2006;148: 255-68.
2. Kraus JF, Chu LD. Epidemiology. In: Silver JS, McAllister TW, Yudofsky SC (eds). *Neuropsychiatry of traumatic brain injury*. Washington: American Psychiatric Press, 2005:3-26.
3. Bruns J Jr., Hauser WA. The epidemiology of traumatic brain injury: a review. *Epilepsia* 2003;44(Suppl. 10):2-10.
4. US Department of Health and Human Services. *Interagency Head Injury Task Force report*. Washington: US Department of Health and Human Services, 1989.
5. Levin HS, Gary HE, Eisenberg HM et al. Neurobehavioral outcome 1 year after severe head trauma: experience of the traumatic coma data bank. *J Neurosurg* 1990;73:699-709.
6. Sorenson SB, Kraus JF. Occurrence, severity, and outcome of brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 1991;5:1-10.
7. Sosin DM, Sniezek J, Thurman D. Incidence of mild and moderate brain injury in the United States. *Brain Inj* 1991;10:47-54.
8. McAllister TW. Neuropsychiatric sequelae of head injuries. *Psychiatr Clin North Am* 1992;15:395-413.
9. Arciniegas DB, Topkoff J, Silver JM. Neuropsychiatric aspects of traumatic brain injury. *Current Treatment Options in Neurology* 2000;2:169-86.
10. Gennarelli T, Graham D. Neuropathology. In: Silver JS, McAllister TW, Yudofsky SC (eds). *Neuropsychiatry of traumatic brain injury*. Washington: American Psychiatric Press, 2005:27-50.
11. Raghupathi R, Graham DI, McIntosh TK. Apoptosis after traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2000;17:927-38.
12. Umile EM, Sandel ME, Alavi A et al. Dynamic imaging in mild traumatic brain injury: support for the theory of medial temporal vulnerability. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:1506-13.
13. Mayorga MA. The pathology of primary blast overpressure injury. *Toxicology* 1997;121:17-28.
14. Cernak I, Wang Z, Jiang J et al. Ultrastructural and functional characteristics of blast injury-induced neurotrauma. *J Trauma* 2001;50:695-706.
15. Warden D. Military TBI during the Iraq and Afghanistan wars. *J Head Trauma Rehabil* 2006;21:398-402.
16. McIntosh TK. Neurochemical sequelae of traumatic brain injury: therapeutic implications. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1994;6:109-62.
17. McIntosh TK, Juhler M, Wieloch T. Novel pharmacologic strategies in the treatment of experimental traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 1998;15:731-69.
18. McAllister TW, Flashman LA, Sparling MB et al. Working memory deficits after mild traumatic brain injury: catecholaminergic mechanisms and prospects for catecholaminergic treatment - a review. *Brain Inj* 2004;18:331-50.
19. Arciniegas DB. The cholinergic hypothesis of cognitive impairment caused by traumatic brain injury. *Curr Psychiatry Rep* 2003;5:391-9.
20. Dixon CE, Liu SJ, Jenkins LW et al. Time course of increased vulnerability of cholinergic neurotransmission following traumatic brain injury in the rat. *Behav Brain Res* 1995;70:125-31.
21. Dewar D, Graham DI. Depletion of choline acetyltransferase but preservation of m1 and m2 muscarinic receptor binding sites in temporal cortex following head injury: a preliminary human postmortem study. *J Neurotrauma* 1996;13:181-7.
22. Murdoch I, Perry EK, Court JA et al. Cortical cholinergic dysfunction after human head injury. *J Neurotrauma* 1998;15:295-305.
23. Murdoch I, Nicoll JA, Graham DI et al. Nucleus basalis of Meynert pathology in the human brain after fatal head injury. *J Neurotrauma* 2002;19:279-84.
24. Perry EK, Perry RH. Neurochemistry of consciousness: cholinergic pathologies in the human brain. *Prog Brain Res* 2004;145:287-99.
25. Shytle RD, Silver AA, Sheehan KH et al. Neuronal nicotinic receptor inhibition for treating mood disorders: preliminary controlled evidence with mecamylamine. *Depress Anxiety* 2002;16:89-92.
26. Pappius HM. Local cerebral glucose utilization in thermally traumatized rat brain. *Ann Neurol* 1981;9:484-91.
27. Prasad MR, Tzigaret CM, Smith D et al. Decreased alpha 1-adrenergic receptors after experimental brain injury. *J Neurotrauma* 1992;9:269-79.
28. Tsuiki K, Takada A, Nagahiro S et al. Synthesis of serotonin in traumatized rat brain. *J Neurochem* 1995;64:1319-25.
29. Lovell M, Franzen M. Neuropsychological assessment. In: Silver JM, Yudofsky S, Hales RE (eds). *Neuropsychiatry of traumatic brain injury*. Washington: American Psychiatric Press, 1994:133-60.
30. Whyte J, Polansky M, Cavallucci C et al. Inattentive behavior after traumatic brain injury. *J Int Neuropsychol Soc* 1996;2:274-81.
31. Ben-Yishay Y, Diller L. Cognitive remediation in traumatic brain injury: update and issues. *Arch Phys Med Rehabil* 1993;74:204-13.
32. Cicerone K, Dahlberg C, Kalmar K et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: recommendations for clinical practice. *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81:1596-615.
33. Lehtonen S, Stringer AY, Millis S et al. Neuropsychological outcome and community re-integration following traumatic brain injury: the impact of frontal and non-frontal lesions. *Brain Inj* 2005;19:239-56.
34. Freedman PE, Bleiberg J, Freedland K et al. Anticipatory behavior deficits in closed head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:398-401.
35. Mattson AJ, Levin HS, Mattson AJ et al. Frontal lobe dysfunction following closed head injury. A review of the literature. *J Nerv Ment Dis* 1990;178:282-91.
36. Mathias JL, Wheaton P. Changes in attention and information processing speed following severe traumatic brain injury: a metaanalytic review. *Neuropsychology* 2007;21:212-23.

37. Hart T, Whyte J, Millis S et al. Dimensions of disordered attention in traumatic brain injury: further validation of the Moss Attention Rating Scale. *Arch Phys Med Rehabil* 2006; 87:647-55.
38. Levin HS, Goldstein FC, High WM et al. Disproportionately severe memory deficit in relation to normal intellectual functioning after closed head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:1294-301.
39. Levin HS, Mattis S, Ruff RM et al. Neurobehavioral outcome following minor head injury: a three-center study. *J Neurosurg* 1987;66:234-43.
40. Vakil E. The effect of moderate to severe traumatic brain injury (TBI) on different aspects of memory: a selective review. *J Clin Exper Neuropsychol* 2005;27:977-1021.
41. McMillan TM, Glucksman EE. The neuropsychology of moderate head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50:393-7.
42. Stuss DT, Ely P, Hugenholtz H et al. Subtle neuropsychological deficits in patients with good recovery after closed head injury. *Neurosurgery* 1985;17:41-7.
43. Ruff RM, Levin HS, Mather S et al. Recovery of memory after mild head injury: a three center study. In: Levin HS, Eisenberg HM, Benton AL (eds). *Mild head injury*. New York: Oxford University Press, 1989:176-88.
44. O'Jile JR, Ryan LM, Betz B et al. Information processing following mild head injury. *Arch Clin Neuropsychol* 2006; 21:293-6.
45. Rassovsky Y, Satz P, Alfano MS et al. Functional outcome in TBI. ii: Verbal memory and information processing speed mediators. *J Clin Exper Neuropsychol* 2006;28:581-91.
46. Ewing-Cobbs L, Barnes M. Linguistic outcomes following traumatic brain injury in children. *Semin Pediatr Neurol* 2002;9:209-17.
47. Jackson HF, Moffat NJ. Impaired emotional recognition following severe head injury. *Cortex* 1987;23:293-300.
48. Ross ED, Rush AJ. Diagnosis and neuroanatomical correlates of depression in brain-damaged patients. Implications for a neurology of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38: 1344-54.
49. Weintraub S, Mesulam MM, Kramer L. Disturbances in prosody. A right-hemisphere contribution to language. *Arch Neurol* 1981;38:742-4.
50. McDonald BC, Flashman LA, Saykin AJ. Executive dysfunction following traumatic brain injury: neural substrates and treatment strategies. *NeuroRehabilitation* 2002;17:333-44.
51. Arciniegas DB, Lauterbach EC, Anderson K et al. The differential diagnosis of pseudobulbar affect (PBA): distinguishing PBA from disorders of mood and affect. *CNS Spectr* 2005;10:1-14.
52. Flashman LA, McAllister TW, Johnson SC et al. Specific frontal lobe subregions correlated with unawareness of illness in schizophrenia: a preliminary study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001;13:255-7.
53. Flashman LA, Roth RM, McAllister TW et al. Self-reflection impairment in patients with schizophrenia and relationship to awareness of illness. Submitted for publication.
54. Fahy TJ, Irving MH, Millac P. Severe head injuries. *Lancet* 1967;2:475-9.
55. Trudel TM, Tryon WW, Purdum CM. Closed head injury, awareness of disability and long term outcome. Presented at the New Hampshire Brain Injury Association Annual Meeting, Manchester, NH, May 1996.
56. Ezrachi O, Ben-Yishay Y, Kay T et al. Predicting employment in traumatic brain injury following neuropsychological rehabilitation. *J Head Trauma Rehabil* 1991;6:71-84.
57. Sherer M, Bergloff P, Levin E et al. Impaired awareness and employment outcome after traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 1998;13:52-61.
58. Sherer M, Boake C, Levin E et al. Characteristics of impaired awareness after traumatic brain injury. *J Int Neuropsychol Soc* 1998;4:380-7.
59. Cavallo MM, Kay T, Ezrachi O. Problems and changes after traumatic brain injury: differing perceptions within and between families. *Brain Inj* 1992;6:327-35.
60. Cuesta MJ, Peralta V. Lack of insight in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1994;20:359-66.
61. Cuesta MJ, Peralta V, Caro F et al. Is poor insight in psychotic disorders associated with poor performance on the Wisconsin Card Sorting Test? *Am J Psychiatry* 1995;152:1380-2.
62. Ford B. Head injuries - what happens to survivors. *Med J Australia* 1976;1:603-5.
63. Miller H, Stern G. The long-term prognosis of severe head injury. *Lancet* 1965;1:225-9.
64. Oddy M, Coughlan T, Tyerman A et al. Social adjustment after closed head injury: a further follow-up seven years after injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:564-8.
65. Ota Y. Psychiatric studies on civilian head injuries. In: Walker AE, Caveness WF, Critchley M (eds). *The late effects of head injury*. Springfield: Thomas, 1969:110-9.
66. Prigatano GP. Disturbances of self-awareness of deficit after traumatic brain injury. In: Prigatano GL, Schacter DL (eds). *Awareness of deficit after brain injury*. New York: Oxford University Press, 1991:111-26.
67. Marin RS. Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1991;3:243-54.
68. McAllister TW. Apathy. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2000; 5:275- 82.
69. Kant R, Duffy JD, Pivovarnik A. Prevalence of apathy following head injury. *Brain Inj* 1998;12:87-92.
70. Andersson S, Krogstad JM, Finset A. Apathy and depressed mood in acquired brain damage: relationship to lesion localization and psychophysiological reactivity. *Psychol Med* 1999;29:447-56.
71. Chau DT, Roth RM, Green AI. The neural circuitry of reward and its relevance to psychiatric disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2004; 6:391-9.
72. Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 1993;50:873-80.
73. Deb S, Lyons I, Koutzoukis C. Neuropsychiatric sequelae one year after a minor head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:899-902.
74. Hibbard MR, Uysal S, Kepler K et al. Axis I psychopathology in individuals with traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 1998;13:24-39.
75. van Reekum R, Cohen T, Wong J. Can traumatic brain injury cause psychiatric disorders? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000;12: 316-27.
76. Koponen S, Taiminen T, Portin R et al. Axis I and II psychiatric disorders after traumatic brain injury: a 30-year follow-up study. *Am J Psychiatry* 2002;159:1315-21.
77. Bourdon KH, Rae DS, Locke BZ et al. Estimating the prevalence of mental disorders in U.S. adults from the Epidemiologic Catchment Area survey. *Public Health Rep* 1992;107: 663-8.
78. Ashman TA, Spielman LA, Hibbard MR et al. Psychiatric challenges in the first 6 years after traumatic brain injury: cross-sectional analyses of axis I disorders. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85:s36-s42.
79. Fann JR, Burington B, Leonetti A et al. Psychiatric illness following traumatic brain injury in an adult health maintenance organization population. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:53-61.
80. Wei W, Sambamoorthi U, Crystal S et al. Mental illness, traumatic brain injury, and Medicaid expenditures. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:905-11.
81. Jellinger KA. Head injury and dementia. *Curr Opin Neurol* 2004; 17:719-23.
82. Starkstein SE, Jorge R. Dementia after traumatic brain injury. *Int Psychogeriatr* 2005;17(Suppl. 1):93-107.

83. Tariot PN, Loy R, Ryan JM et al. Mood stabilizers in Alzheimer's disease: symptomatic and neuroprotective rationales. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2002;54:1567-77.
84. Tariot PN. The older patient: the ongoing challenge of efficacy and tolerability. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl. 23):29-33.

Avances en la endotipificación de la esquizofrenia

DAVID L. BRAFF¹, TIFFANY A. GREENWOOD¹, NEAL R. SWERDLOW¹, GREGORY A. LIGHT¹,
NICHOLAS J. SCHORK² E INVESTIGADORES DEL CONSORTIUM ON THE GENETICS OF SCHIZOPHRENIA*

¹Department of Psychiatry, University of California at San Diego, 9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093-0804, USA

²Scripps Research Institute, 10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037, USA

*Los investigadores del Consortium on the Genetics of Schizophrenia se enumeran en el Apéndice.

La búsqueda de la estructura genética de la esquizofrenia ha empleado múltiples estrategias, a menudo convergentes. Una de estas estrategias consiste en seguir las pistas del potencial hereditario y de las características neurobiológicas de los endofenotipos. Los endofenotipos son rasgos cuantificables no visibles a simple vista que, según se piensa, reflejan un lugar intermedio en la vía que va desde los genes hacia el trastorno. En pacientes con esquizofrenia, así como en sus familiares clínicamente «no afectados», se producen anomalías endofenotípicas en dominios neurofisiológicos o neurocognitivos, que reflejan polimorfismos en el ADN de individuos del espectro esquizofrénico, que pueden dar lugar a la vulnerabilidad a desarrollar la esquizofrenia. Mediante la identificación de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) asociados a los endofenotipos en la esquizofrenia, y basándose en sólidas investigaciones, los neurocientíficos psiquiátricos pueden seleccionar dianas moleculares para el tratamiento de la esquizofrenia.

Palabras clave: esquizofrenia, endofenotipos, neurofisiología, neurocognición, genes de vulnerabilidad

Hace unos 34 años, Gottesman y Shields (1) introdujeron el término «endofenotipo» en el campo de la genética psiquiátrica, término vinculado con el uso de la prueba de la tolerancia a la glucosa (PTG), como endofenotipo de la diabetes. Los endofenotipos, como la PTG, son biomarcadores heredables que no se observan a simple vista. Después de un prolongado período de latencia, ha aumentado considerablemente el interés por el enfoque endofenotípico. Este crecimiento exponencial en la «estrategia endofenotípica» (fig. 1) indudablemente refleja la utilidad de la descomposición de los complejos fenotipos de los «confusos» trastornos psiquiátricos del DSM en sus componentes fisiopatológicos y genéticos (2-4).

Cuando se incorporan los endofenotipos a la investigación psiquiátrica, se los considera rasgos cuantificables, concebidos como «más cercanos» que la enfermedad en sí misma a los déficits neurobiológicos basados en genes, pero que se asocian significativamente a la enfermedad y pueden segregarse con ella (cosegregar). Estos endofenotipos pueden medirse objetiva y fiablemente en el laboratorio (1, 3, 5, 6). En este amplio contexto, los endofenotipos muestran: *a*) potencial hereditario; *b*) independencia del estado de enfermedad (es decir, presentan una estabilidad test-retest, con deterioro evidente –no ocasionado por la medicación– en ciertos pacientes, y se observan independientemente del estado de la enfermedad), y

c) elevados índices de déficit en familiares biológicos no afectados (p. ej., familiares de primer grado). En comparación con los diagnósticos psiquiátricos clínicos, se ha establecido la hipótesis de que los endofenotipos suelen ser más sencillos, más fácilmente cuantificables, más cercanos a la expresión genética y a los trastornos del circuito neural y más fácilmente accesibles para el descubrimiento genético. En la bibliografía se discute actualmente el uso del término «endofenotipo», frente al de «fenotipo intermedio» (7), aunque sobre la base del uso ya establecido del término «endofenotipo», en este artículo se continuará utilizando dicho término, con el significado antes mencionado.

Este trabajo hará referencia frecuente al Consortium on the Genetics of Schizophrenia (COGS), el primer trabajo multicéntrico, a gran escala y basado en estudios familiares, para la aplicación de un enfoque endofenotípico integral de la esquizofrenia en voluntarios y sus familias (8). La estrategia del COGS es comparable a la identificación de los genes de vulnerabilidad y los sustratos de la diabetes de tipo II, definida por Jim Neel 30 años atrás como «el cementerio de los genetistas» (9).

LA PROMESA DE LA ESTRATEGIA ENDOFENOTÍPICA APLICADA A LA ESQUIZOFRENIA

La estrategia endofenotípica, aplicada a la esquizofrenia, sigue una serie de pasos que –según se espera– finalmente conducirán al desarrollo de nuevos tratamientos (10). El paso 1 es la observación clínica (p. ej., los pacientes con esquizofrenia no «bloquean» la información irrelevante y están sometidos a una «sobrecarga sensorial» y a una fragmentación cognitiva) (11). El paso 2 es la medición cuantitativa, basada en laboratorio, de los rasgos identificados en el paso 1 (p. ej., la observación de Bleuler de que la distraibilidad era el hito de la esquizofrenia, asentó las bases para las mediciones de laboratorio que cuantifican el fracaso en la inhibición de las respuestas a estímulos repetidos) (12). En el paso 3, los estudios demuestran el potencial hereditario y las bases genéticas del rasgo, a través de estudios familiares y de asociación. En el paso 4, los estudios mediante el «organismo modelo» y los estudios mediante imágenes cerebrales clarifican la base neurobiológica del rasgo e identifican variaciones moleculares específicas que pueden servir para explorar nuevas dianas moleculares para las farmacoterapias. El paso 5 es el desarrollo de fármacos.

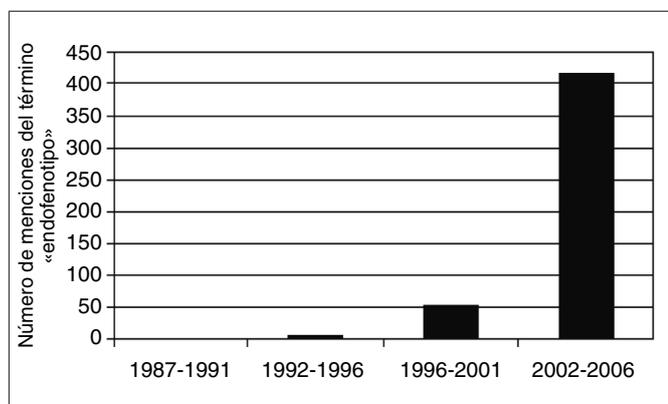


Figura 1. Importancia creciente de la estrategia de endofenotipos en psiquiatría, tal como se aprecia en el aumento del número de menciones desde 1987 a 2006

En consecuencia, los endofenotipos constituyen una «ventana» en la vulnerabilidad, genéticamente mediada, al desarrollo de la esquizofrenia. En este contexto, los pasos 1-3 pueden tardar 10 a 20 años en desarrollar, refinar, examinar, verificar y suministrar una plataforma viable para los estudios familiares y genéticos que seguirán (3). Una vez identificado un endofenotipo familiarmente transmitido, resulta interesante ver si segrega junto con el propio trastorno. Mientras se realizan los estudios basados en la familia, a menudo ocurre que los estudios del organismo modelo (13) y los estudios de imágenes cerebrales identifican la disfunción neural que subyace a las disfunciones endofenotípicas.

Se ha presupuesto (y luego confirmado) que la esquizofrenia posee una base poligénica. Es posible que la hipótesis de enfermedad común/SPN raros altamente penetrantes sea exacta en algunos pacientes con esquizofrenia (14). Esto significaría que las mutaciones únicas y altamente penetrantes son numerosas, y que cada caso o familia con esquizofrenia posee una única mutación en el circuito neural subyacente al endofenotipo clave, cuya alteración podría conducir a la «vía común final» hacia la esquizofrenia. La alternativa (no exclusiva) es que, en los restantes casos (la mayoría de ellos) se dan mutaciones más «antiguas» y mutaciones más comunes, características de múltiples familias con esquizofrenia, y las vulnerabilidades asociadas a los portadores de determinados genes pueden actuar solas o «añadirse» a la carga genética en las diversas formas (de leves a graves) del trastorno. Parece más probable que una parte (p. ej., un 10%, o menos) de los casos de esquizofrenia se deba a la hipótesis de los SNP raros, si bien, en la actualidad, se trata meramente de una suposición con cierto fundamento.

SELECCIÓN DE LOS ENDOFENOTIPOS CANDIDATOS, NEUROFISIOLÓGICOS Y NEUROCOGNITIVOS

El uso de endofenotipos en los estudios genéticos del tipo antes descrito requiere amplias muestras de familias y pacientes y colaboraciones multicéntricas para alcanzar un poder estadístico suficiente. Las mediciones de los endofenotipos deben ser fiables e idóneas para ser administradas a un amplio número de participantes. El COGS eligió como endofenotipos primarios seis medidas neurofisiológicas y neurocognitivas bien establecidas. Después, a partir de los análisis iniciales del potencial hereditario (8), se añadieron seis medidas de la Penn Computerized Neurocognitive Battery (CNB). Las doce medidas del COGS muestran potencial hereditario y fiabilidad entre centros (3, 8, 15-17). Además, estos endofenotipos poseen relaciones significativas con el estado funcional y con la evolución funcional, por lo que apuntan a posibles dianas moleculares para los tratamientos, una vez que los estudios de asociación hayan identificado los déficits moleculares subyacentes a estas anomalías endofenotípicas. En este artículo, nos centraremos en endofenotipos neurofisiológicos y neurocognitivos, si bien muchos otros campos (p. ej., metabólico, neuroevolutivo) plantean similares riesgos y posibilidades.

Endofenotipos neurofisiológicos

En la esquizofrenia, la importancia asignada a los déficits en la inhibición deriva de la observación clínica de que los pacientes son incapaces de «excluir» estímulos triviales y centrarse en los aspectos más destacados del entorno (11, 18, 19). Las funciones inhibitorias –el bloqueo sensorial, la supresión sen-

sorimotora y el control oculomotor– son determinantes claros de esta capacidad de «bloquear» estímulos, y se evalúan a través de medidas de la supresión P50, la inhibición prepulso (IPP) de la respuesta al sobresalto, y la tarea antisacádica. La importancia de estas medidas de inhibición también reside en el hecho de que, sobre la base de extensos estudios humanos y de organismos modelo, se conocen sus procesos neurobiológicos y, en algunos casos, los procesos moleculares.

Estudios iniciados por Freedman *et al.* y reproducidos por otros investigadores han identificado la supresión P50 como un endofenotipo importante de la esquizofrenia (3, 20-25). En respuesta a la presentación de chasquidos (clics) auditivos pareados, normalmente se produce una disminución del 80% de la segunda onda P50 en relación con la primera, y ello se atribuye a la activación, por el primer estímulo auditivo, de un circuito neural inhibitorio. La supresión P50 probablemente esté regulada por un amplio circuito neural, que implique principalmente estructuras del hipocampo (26). Los sistemas colinérgicos cerebrales regulan algunos de estos déficits de supresión, tal como sugieren los hallazgos de que las anomalías de la supresión P50 en pacientes con esquizofrenia (27) y sus familiares (28) se resuelven temporalmente tras la administración de nicotina. El uso de la supresión P50 como endofenotipo candidato para los estudios genéticos se ve corroborado, además, por la identificación de un ligamiento significativo de la supresión P50 con un marcador genético en la región promotora de la subunidad α -7 del receptor nicotínico (29). Este hallazgo es el primero en vincular, en la esquizofrenia, un endofenotipo candidato con un marcador específico.

La inhibición prepulso (IPP) se produce cuando un acontecimiento sensorial débil (prepulso) normalmente inhibe el reflejo de sobresalto a un estímulo intenso súbito. Desde 1978 (30), se han identificado constantemente déficits de la IPP en pacientes esquizofrénicos (31). Al igual que en el caso de los déficits de supresión P50, los de IPP van más allá de los pacientes, apreciándose también en sus familiares clínicamente no afectados (32, 33) y en pacientes esquizotípicos (no psicóticos, no medicados) (32, 34). Los déficits de IPP se relacionan con la distraibilidad (35), con medidas cuantitativas de trastornos del pensamiento (36) y con el deterioro del funcionamiento en pacientes con esquizofrenia (37). Se sabe mucho sobre la regulación neural de la IPP por elementos del circuito córtico-estriado-pálido-talámico en modelos humanos y animales (31, 38, 39). La IPP puede ser una herramienta especialmente valiosa para el examen de agentes terapéuticos basados en dianas moleculares identificadas por el COGS (37, 38, 40).

Las medidas oculomotoras constituyen endofenotipos esquizofrénicos bastante fiables. Las medidas del control sacádico (redirección rápida de la mirada a la localización de interés), primariamente aquellas asociadas con la inhibición sacádica, diferencian eficazmente los individuos con esquizofrenia de los controles, con un tamaño de efecto muy grande (41). El rendimiento sacádico en pacientes con esquizofrenia se caracteriza por un aumento de la proporción de errores antisacádicos (42). Cabe destacar que el rendimiento de los pacientes es normal en tareas que miden los movimientos sacádicos básicos a un objetivo de nueva aparición.

Los déficits de inhibición central detectados por las medidas neurofisiológicas, como la supresión P50, la IPP y el rendimiento antisacádico, no son específicos de la esquizofrenia. La inhibición normal de estas medidas está regulada por circuitos prosencefálicos específicos; por su parte, estos circuitos están controlados por una amplia serie de genes. Por ejemplo, se detectan déficits de IPP en la enfermedad de Huntington (43), el síndrome de delección 22q11 (44) y el síndrome de X

frágil (45), así como en modelos animales de cada uno de estos trastornos (45-47).

En su conexión inmediata con los mecanismos neuronales, los endofenotipos neurofisiológicos son una señal mucho más potente para la presencia de genes relacionados con el trastorno, en comparación con los fenotipos clínicos mucho más variables y complejos. La estrategia del COGS es aprovechar estas señales fisiológicas más directas para identificar los genes responsables de los mecanismos cerebrales aberrantes.

Endofenotipos neurocognitivos

Se detectan déficits neurocognitivos en individuos con alto riesgo genético (48) y familiares no psicóticos adultos de voluntarios esquizofrénicos, con tamaños de efecto de ~0,3-0,5, en comparación con 1,0 en pacientes con esquizofrenia. Estos déficits en individuos con alto riesgo genético no son alterados por la psicosis o las medicaciones, y su presencia en niños y adolescentes de alto riesgo aportó una corroboración clara de un modelo neuroevolutivo de la vulnerabilidad prepsicótica a la esquizofrenia (49). Se dispone de considerables indicios de que las medidas de atención sostenida o vigilancia, de memoria declarativa verbal y de memoria de trabajo son endofenotipos válidos en la esquizofrenia. Las pruebas de rendimiento continuo (Continuous performance tests, CPT) son medidas ampliamente utilizadas de los déficits de la atención enfocada y sostenida, y en la esquizofrenia son fuertes indicadores de los déficits neurocognitivos (50-53). Los déficits en la detección de determinados estímulos son evidentes en la discriminación simultánea simple y en la discriminación sucesiva de las pruebas CPT (54-59). Las CPT sin cargas de memoria de trabajo detectan déficit (52, 60), al igual que las versiones de CPT con cargas perceptuales o de memoria de trabajo, que son más sensibles a déficits sutiles (51, 52). Los tamaños de efecto para la discriminación entre pacientes con esquizofrenia y controles se sitúan en el intervalo de 0,45 a 3,30 (2). Un estudio longitudinal de hijos de pacientes esquizofrénicos constató que aquellos con trastornos del espectro esquizofrénico desarrollados más tardíamente mostraron déficits en las CPT a la edad de 12-13 años (61). Los estudios de activación mediante tomografía por emisión de positrones (PET) con CPT de estímulos degradados corroboran el papel de las vías córtico-estriado-talámicas en los déficits observados en la esquizofrenia (62).

La memoria verbal episódica o declarativa es una de las funciones neurocognitivas más alteradas en la esquizofrenia (63, 64). Se hace evidente en pacientes que nunca han tomado neuróticos (65, 66) y persiste después de los episodios psicóticos (67). Si bien los pacientes con esquizofrenia muestran deterioro en las tasas de codificación y olvido, el déficit primario se sitúa en la codificación y la organización de la información (68, 69). En los familiares de pacientes con esquizofrenia se observan déficits de memoria verbal (70, 71). Los déficits implican una disfunción izquierda temporohipocámpica (66, 67, 72-74) y una disfunción en una red límbica prefrontal-temporal (74, 75). La reducción de los volúmenes del hipocampo en los familiares de pacientes y los volúmenes más pequeños en familiares y controles multiplex frente a simplex coincide con la hipótesis de que un aumento de la carga genética para la esquizofrenia influye en los sustratos neurales de la memoria verbal (76, 77).

Los pacientes con esquizofrenia muestran déficit significativos en las medidas de la memoria de trabajo. La puntuación en la prueba Letter Number Span (LNS), utilizada como endofenotipo del COGS (78), muestra una enorme separación en-

tre pacientes y controles, con tamaños de efecto de 1,4 (78) y 1,9 (79). Esta tarea exige que los individuos categoricen estímulos en clases (números frente a letras), ordenen los estímulos dentro de las clases y recuerden esta información. La memoria de trabajo también presenta deficiencias en los familiares de primer grado de los voluntarios con esquizofrenia, tal como se detecta con tareas tanto verbales (80) como espaciales (81). El estudio New York High Risk Study informó que las puntuaciones en la infancia de un factor de memoria de trabajo verbal predijo con éxito la posterior psicosis del espectro de la esquizofrenia en los descendientes de madres con esquizofrenia, con lo que se refuerza aún más su relevancia como endofenotipo de la esquizofrenia (82).

Además de estos tres endofenotipos neurocognitivos, el COGS identificó otras seis medidas de la Penn CNB como endofenotipos viables. La selección de estas medidas como endofenotipos se basó en sus amplios tamaños de efecto, los déficits en familiares no afectados, la fiabilidad de los centros de estudio y los indicios claros de potencial hereditario (8). La Penn CNB ofrece medidas de exactitud y velocidad de varios dominios neuroconductuales (83). Los déficits del rendimiento en la CNB se han relacionado con características clínicas de la esquizofrenia (69), y las tareas también se utilizan en las neuroimágenes funcionales, permitiendo efectuar inferencias sobre el sustrato neural.

ESTUDIOS DE LIGAMIENTO GENÉTICO Y DE ASOCIACIÓN EN ESQUIZOFRENIA

Los estudios de familias, gemelos y adopción han indicado de forma constante que, si bien la esquizofrenia es altamente heredable, su etiología genética es compleja. Las búsquedas de todo el genoma han constatado que los genes de predisposición a la esquizofrenia pueden darse en regiones relativamente amplias de múltiples cromosomas (84, 85). Los análisis de ligamiento han dado lugar a resultados sumamente interesantes, aunque variables. Ninguno de los estudios de todo el genoma ha incluido suficientes familias para poder establecer de forma concluyente un ligamiento. Los estudios metaanalíticos sugieren que, en los cromosomas 6p, 10p, 13q, 15q, 18q, y 22q pueden existir genes de predisposición a la esquizofrenia (86). Se han implicado varios candidatos en la predisposición a desarrollar la esquizofrenia, incluyendo la disbindina 1 (DTNBP1), la neoregulina 1 y la catecol-O-metiltransferasa (COMT). Sin embargo, no se han identificado definitivamente las variantes causales. De forma reciente, Mutsuddi *et al.* (87) destacaron que cinco estudios de replicación con muestras independientes de individuos blancos refirieron diferentes alelos de riesgo y haplotipos, en comparación con el estudio original DTNBP1 (88). En los seis estudios, las muestras de personas de raza blanca presentaron patrones de haplotipos y frecuencias que coincidieron con las muestras del HapMap Centre d'Etude du Polymorphisme Humain (CEPH), de residentes en Utah con ancestros europeos (CEU). En consecuencia, es poco probable que las diferencias de población contribuyeran al patrón observado de los resultados. Mutsuddi *et al.* concluyeron que la asociación entre esquizofrenia y DTNBP1 sigue siendo incierta. En resumen, los actuales métodos regulares, como los análisis de ligamiento y de asociación, no han identificado de forma clara o irrefutable los genes causales definitivos de la esquizofrenia (89). Por ello, es necesario desarrollar nuevos enfoques para comprender mejor la genética de este desarrollo.

¿Cuáles son las estrategias en desarrollo que probablemente permitan comprobar la base genética de la esquizofrenia? En

primer lugar, los estudios de familias pueden aportar información sobre el ligamiento en cuanto al lugar del genoma en donde se sitúa una «señal» para la esquizofrenia. De forma complementaria a esta estrategia, el COGS utiliza los endofenotipos observados en la esquizofrenia para identificar las regiones de ligamiento que se asocian con estos déficits neurofisiológicos y neurocognitivos específicos que «recorren» las familias con esquizofrenia. Además, el COGS ha desarrollado una matriz (chip) a medida, de 1.536 SNP (Illumina), para examinar la asociación de los SNP de genes candidatos con los endofenotipos; los SNP fueron elegidos a partir del conocimiento del sustrato neural y genético de estos endofenotipos. Por último, los estudios de asociación del genoma completo pueden examinar muchos *loci* de ADN (p. ej., 300.000 o 1.000.000) para comprobar qué SNP específicos «no seleccionados» están fuertemente asociados con la esquizofrenia, con los déficits en los endofenotipos, o con ambos. Actualmente se está consolidando el creciente poder de la estrategia de asociación del genoma completo, a través de la replicación a gran escala con muestras múltiples –una tarea que consume mucho tiempo, pero que es necesaria y ha sido apoyada por las autoridades (90, 91)–, que ha tenido éxito en el hallazgo de genes de la diabetes tipo II (92). Además, estos enfoques, como el chip de SNP de COGS, tienen la ventaja de seleccionar SNP candidatos basados en un organismo modelo, imágenes cerebrales y estudios de sustratos neurales; además, pueden utilizarse con tamaños de muestra más pequeños, ya que *no* son ateóricos; además, la selección de los SNP está guiada neurobiológicamente por extensos estudios.

ANÁLISIS GENÉTICO: POTENCIAL HEREDITARIO FRENTE A POSIBILIDAD DE MAPEO

Resulta importante conocer la diferencia entre potencial hereditario y posibilidad de mapeo en genética. Por ejemplo, la altura se encuentra entre los fenotipos humanos más heredables pero, como es altamente poligénica, sería una tarea desalentadora «mapear» íntegramente su base genética. En cambio, los endofenotipos COGS fueron cuidadosamente seleccionados por la posibilidad de ser fácilmente mapeados. En algunos casos (p. ej., supresión P50, IPP), ya se ha efectuado el mapeo (29). Debido al potencial hereditario –significativamente elevado– de todos los endofenotipos COGS, hay fundamentos claros para pensar que el mapeo y el descubrimiento de genes son bastante viables. Gracias a ello, existirá la oportunidad de identificar dianas terapéuticas. Este enfoque ya se está utilizando con la supresión P50, en la que los SNP en la región promotora de la subunidad α -7 del receptor nicotínico (29) ya han dado lugar al desarrollo y al inicio de ensayos clínicos de los agonistas nicotínicos α -7 para el tratamiento de la esquizofrenia (10).

CHIP A MEDIDA DE 1.536 SNP PARA LA ESQUIZOFRENIA, CONSTRUIDO POR COGS

Hemos construido un chip genético innovador que contiene 1.536 SNP en 94 genes posiblemente relacionados con la esquizofrenia, los cuales fueron elegidos a partir del conocimiento de los sistemas biológicos, así como de una amplia revisión de los estudios de asociación y ligamiento publicados. A muchos de estos genes también se les ha atribuido una implicación en la supresión P50, la IPP y el funcionamiento

neurocognitivo. Estos genes forman un agrupamiento en varios dominios y vías, como la transducción de señales celulares, el metabolismo aminoácido y la señalización de receptores de glutamato, serotonina, dopamina y GABA. También hemos utilizado el programa informático Ingenuity Pathway Analysis (IPA) para ayudar a la visualización de los mecanismos moleculares subyacentes y los procesos biológicos que conectan muchos de estos genes y que pueden contribuir a la predisposición a la enfermedad. Puede construirse un diagrama de la vía, que detalla las interacciones de 42 de los 94 genes en el chip de COGS. El conocimiento de estas interacciones gen a gen se podrá adaptar a los resultados de otros análisis. Para examinar eficazmente estos genes, se elegirá el uso de marcadores de haplotipo SNP, los cuales, cuando estén disponibles, se derivarán sólo de individuos pertenecientes a la raza blanca, ya que nuestra muestra está constituida predominantemente por representantes de esta raza. En la bibliografía se han informado asociaciones para muchos de los 1.427 SNP marcadores seleccionados para 89 de los 94 genes. En los cinco genes restantes, en los cuales no se disponía de SNP marcadores, se eligieron 29 SNP, para tener una cobertura equilibrada. Además, hemos incluido 80 SNP adicionales que, en la bibliografía, se han informado como asociados a la esquizofrenia, muchos de los cuales se han replicado en grupos separados. Los SNP de este chip se utilizarán en los análisis de asociación de nuestros endofenotipos para la esquizofrenia en 143 de nuestras familias COGS, de las que se han recogido muestras de ADN locales, específicas de sitio (93). Este chip de SNP COGS también será interesante para otros grupos que estudian la esquizofrenia y los fenotipos relacionados.

ACOMODACIÓN DE LOS EFECTOS DE LA MEDICACIÓN

Muchas de las medidas endofenotípicas antes mencionadas son relativamente inmunes a los efectos de la medicación antipsicótica. No obstante, las investigaciones pueden aprovechar tres estrategias complementarias para adaptar y/o evaluar los efectos de la medicación en sus análisis: *a)* evaluación estadística de las diferencias, en caso de haberlas, entre individuos medicados e individuos no medicados, considerando el grado de medicación como factor de agrupación; *b)* realización de un análisis de sensibilidad de los hallazgos, mediante presunciones del peor (o del mejor) de los casos sobre los valores fenotípicos no medicados en individuos con medicación, y *c)* uso de un método nuevo para considerar posibles valores no medicados en individuos medicados, el cual aprovecha las distribuciones de probabilidad estimadas de estos valores, obtenidas a partir de los datos de ensayos clínicos existentes, en los que se midieron individuos con tratamiento y sin él. Este último enfoque ha sido desarrollado por Schork *et al.* y tiene un cierto paralelismo con los métodos de imputación para datos ausentes (94-96). Con la información sobre el valor del endofenotipo medicado de un individuo, la edad, el sexo y otras características, se estima la distribución de los posibles valores no medicados. Estos valores se ponderan seguidamente mediante la probabilidad de que el individuo posea el valor no medicado presumido en posteriores análisis. Matemáticamente, esto puede conseguirse integrando los valores no medicados desconocidos, utilizando la distribución de probabilidad estimada de ese valor. Asimismo, los recientes informes basados en CATIE indican que estos endofenotipos cognitivos pueden *no* estar muy influidos por la administración de medi-

cación antipsicótica, ni siquiera la medicación antipsicótica atípica (97, 98). Evidentemente, estas estrategias convergentes son muy útiles para considerar los efectos de la medicación en los endofenotipos y, en conjunto, ofrecen una estrategia aceptable para enfrentarse a un problema omnipresente en la investigación genética biomédica.

CONCLUSIONES

La estrategia endofenotípica es un medio poderoso y eficaz para la identificación de genes de vulnerabilidad a la esquizofrenia. La probabilidad de descubrir variaciones genéticas que predispongan a la esquizofrenia (genes de vulnerabilidad) se ve fuertemente potenciada por los métodos comentados en esta revisión. Si hay demasiados genes implicados en complejas interacciones oligogenéticas (por no hablar del entorno genético), la probabilidad de encontrar la base genética de enfermedades complejas desciende drásticamente (fig. 2). Además, en los trastornos comunes (por ejemplo, con una incidencia de alrededor del 1%, o más), es posible que una parte de los polimorfismos de genes patológicos endofenotípicamente pertinentes se haya formado *de novo* (99, 100). Las plataformas de pacientes y familias a gran escala, necesarias para efectuar estos estudios, a menudo implican un considerable coste y esfuerzo. A pesar de estos problemas, la identificación de endofenotipos anormales, de su estructura genética subyacente y de las correspondientes dianas moleculares basadas en claras deducciones permite tener expectativas de obtener resultados satisfactorios. Éstos consistirán, principalmente, en la posibilidad de desarrollar nuevos tratamientos que permitan reducir la terrible carga que la esquizofrenia impone a los pacientes y sus familias.

APÉNDICE

Los investigadores del Consortium on the Genetics of Schizophrenia son: Monica E. Calkins, Raquel E. Gur, Ruben C. Gur y Bruce I. Turetsky (University of Pennsylvania); Dorcas J. Do-

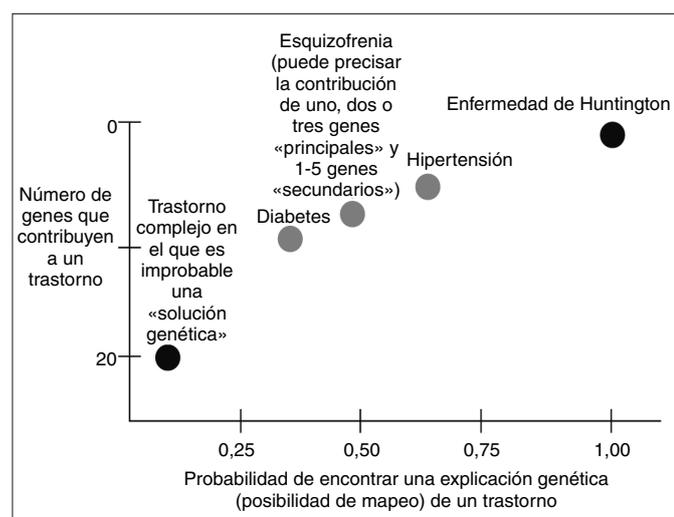


Figura 2. Probabilidad de encontrar una «explicación genética» para un trastorno, como una función del número de genes de vulnerabilidad e interacciones gen-gen.

bie, Allen D. Radant y Debby W. Tsuang (University of Washington-Seattle); Robert Freedman y Ann Olincy (University of Colorado Health Sciences Center); Kristin S. Cadenhead y Ming T. Tsuang (University of California, San Diego); Michael F. Green, Jim Mintz y Keith H. Nuechterlein (University of California, Los Angeles); Larry J. Seidman y William S. Stone (Harvard University); Larry J. Siever y Jeremy M. Silverman (Mount Sinai School of Medicine).

Agradecimientos

David L. Braff y su laboratorio han sido subvencionados por la sociedad de investigación de Bowman Family Foundation y National Alliance for Research on Schizophrenia and Depression, una beca del Department of Veterans Affairs (VISN 22 Mental Illness Research, Education, and Clinical Center), y las becas NIMH MH-042228, MH-79777 y MH-065571 (COGS). Los autores agradecen a Emmeline R. Crowley su asistencia editorial.

World Psychiatry 2008; 7:11-18

Bibliografía

- Gottesman II, Shields J. Genetic theorizing and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1973;122:15-30.
- Braff DL, Freedman R. Endophenotypes in studies of the genetics of schizophrenia. In: Davis KL, Charney DS, Coyle JT et al (eds). *Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002:703-16.
- Braff DL, Freedman R, Schork NJ et al. Deconstructing schizophrenia: an overview of the use of endophenotypes in order to understand a complex disorder. *Schizophr Bull* 2007;33:21-32.
- Weinberger DR. Schizophrenia: new phenes and new genes. *Biol Psychiatry* 1999;46:3-7.
- Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003;160:636-45.
- Tsuang MT, Faraone SV, Lyons MJ. Identification of the phenotype in psychiatric genetics. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1993;243:131-42.
- Flint J, Munafò MR. The endophenotype concept in psychiatric genetics. *Psychol Med* 2007;37:163-80.
- Greenwood TA, Braff DL, Light GA et al. Initial heritability analyses of endophenotypic measures for schizophrenia: the Consortium on the Genetics of Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1242-50.
- Neel JV. Diabetes mellitus - a geneticist's nightmare. In: Creutzfeldt W, Kobberling J, Neel JV (eds). *The genetics of diabetes*. New York: Springer, 1976:1-11.
- Olincy A, Harris JG, Johnson LL et al. Proof-of-concept trial of an alpha7 nicotinic agonist in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:630-8.
- McGhie A, Chapman J. Disorders of attention and perception in early schizophrenia. *Br J Med Psychol* 1961;34:103-16.
- Andreasen NC. A unitary model of schizophrenia: Bleuler's "fragmented phrene" as schizencephaly. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:781-7.
- Geyer MA, Moghaddam B. Animal models relevant to schizophrenia disorders. In: Charney D, Coyle J, Davis K et al (eds). *Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002:689-701.
- Kelly P, Stallard N, Zhou Y et al. Sequential genome-wide

- association studies for monitoring adverse events in the clinical evaluation of new drugs. *Statistics in Medicine* 2006;25:3081-92.
15. Turetsky BI, Calkins ME, Light GA et al. Neurophysiological endophenotypes of schizophrenia: the viability of selected candidate measures. *Schizophr Bull* 2007;33:69-94.
 16. Radant AD, Dobie DJ, Calkins ME et al. Successful multi-site measurement of antisaccade performance deficits in schizophrenia. *Schizophr Res* 2007;89:320-9.
 17. Swerdlow NR, Sprock J, Light GA et al. Multi-site studies of acoustic startle and prepulse inhibition in humans: initial experience and methodological considerations based on studies by the Consortium on the Genetics of Schizophrenia. *Schizophr Res* 2007;92:237-51.
 18. Braff D. Psychophysiological and information processing approaches to schizophrenia. In: Charney DS, Nestler E, Bunney BS (eds). *Neurobiological foundation of mental illness*. New York: Oxford University Press, 1999:258-71.
 19. Braff DL, Geyer MA. Sensorimotor gating and schizophrenia. Human and animal model studies. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:181-8.
 20. Adler LE, Pachtman E, Franks RD et al. Neurophysiological evidence for a defect in neuronal mechanisms involved in sensory gating in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1982;17:639-54.
 21. Freedman R, Adler LE, Waldo MC et al. Neurophysiological evidence for a defect in inhibitory pathways in schizophrenia: comparison of medicated and drug-free patients. *Biol Psychiatry* 1983;18:537-51.
 22. Freedman R, Adler LE, Gerhardt GA et al. Neurobiological studies of sensory gating in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:669-78.
 23. Siegel C, Waldo M, Mizner G et al. Deficits in sensory gating in schizophrenic patients and their relatives. Evidence obtained with auditory evoked responses. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:607-12.
 24. Calkins ME, Dobie DJ, Cadenhead KS et al. The Consortium on the Genetics of Endophenotypes in Schizophrenia: model recruitment, assessment, and endophenotyping methods for a multisite collaboration. *Schizophr Bull* 2007;33:33-48.
 25. Clementz BA, Geyer MA, Braff DL. P50 suppression among schizophrenia and normal comparison subjects: a methodological analysis. *Biol Psychiatry* 1997;41:1035-44.
 26. Waldo MC, Cawthra E, Adler LE et al. Auditory sensory gating, hippocampal volume, and catecholamine metabolism in schizophrenics and their siblings. *Schizophr Res* 1994;12:93-106.
 27. Adler LE, Hoffer LD, Wisner A et al. Normalization of auditory physiology by cigarette smoking in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1993;150:1856-61.
 28. Adler LE, Hoffer LJ, Griffith J et al. Normalization by nicotine of deficient auditory sensory gating in the relatives of schizophrenics. *Biol Psychiatry* 1992;32:607-16.
 29. Freedman R, Coon H, Myles-Worsley M et al. Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:587-92.
 30. Braff D, Stone C, Callaway E et al. Prestimulus effects on human startle reflex in normals and schizophrenics. *Psychophysiology* 1978;15:339-43.
 31. Braff DL, Geyer MA, Light GA et al. Impact of prepulse characteristics on the detection of sensorimotor gating deficits in schizophrenia. *Schizophr Res* 2001;49:171-8.
 32. Cadenhead KS, Swerdlow NR, Shafer KM et al. Modulation of the startle response and startle laterality in relatives of schizophrenic patients and in subjects with schizotypal personality disorder: evidence of inhibitory deficits. *Am J Psychiatry* 2000;157:1660-8.
 33. Sharma T, Kumari V, Zachariah E et al. Inhibition of acoustic startle response by unilateral and bilateral prestimulation in unaffected siblings of patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001;49:S28.
 34. Cadenhead KS, Geyer MA, Braff DL. Impaired startle prepulse inhibition and habituation in patients with schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry* 1993;150:1862-7.
 35. Karper LP, Freeman GK, Grillon C et al. Preliminary evidence of an association between sensorimotor gating and distractibility in psychosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996;8:60-6.
 36. Perry W, Braff DL. Information-processing deficits and thought disorder in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994;151:363-7.
 37. Swerdlow NR, Light GA, Cadenhead KS et al. Startle gating deficits in a large cohort of patients with schizophrenia: relationship to medications, symptoms, neurocognition, and level of function. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:1325-35.
 38. Geyer MA, Krebs-Thomson K, Braff DL et al. Pharmacological studies of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: a decade in review. *Psychopharmacology* 2001;156:117-54.
 39. Swerdlow NR, Geyer MA, Braff DL. Neural circuit regulation of prepulse inhibition of startle in the rat: current knowledge and future challenges. *Psychopharmacology* 2001;156:194-215.
 40. Swerdlow NR, Geyer M. Using an animal model for deficient sensorimotor gating to study the pathophysiology and new treatments of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1998;24:285-301.
 41. Radant AD, Claypoole K, Wingerson DK et al. Relationships between neuropsychological and oculomotor measures in schizophrenia patients and normal controls. *Biol Psychiatry* 1997;42:797-805.
 42. Fukushima J, Morita N, Fukushima K et al. Voluntary control of saccadic eye movements in patients with schizophrenic and affective disorders. *J Psychiatr Res* 1990;24:9-24.
 43. Swerdlow NR, Paulsen J, Braff DL et al. Impaired prepulse inhibition of acoustic and tactile startle response in patients with Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:192-200.
 44. Sobin C, Kiley-Brabeck K, Karayiorgou M. Lower prepulse inhibition in children with the 22q11 deletion syndrome. *Am J Psychiatry* 2005;162:1090-9.
 45. Frankland PW, Wang Y, Rosner B et al. Sensorimotor gating abnormalities in young males with fragile X syndrome and Fmr1-knockout mice. *Mol Psychiatry* 2004;9:417-25.
 46. Carter RJ, Lione LA, Humby T et al. Characterization of progressive motor deficits in mice transgenic for the human Huntington's disease mutation. *J Neurosci* 1999;19:3248-57.
 47. Paylor R, Glaser B, Mupo A et al. Tbx1 haploinsufficiency is linked to behavioral disorders in mice and humans: implications for 22q11 deletion syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:7729-34.
 48. Niemi LT, Suvisaari JM, Tuulio-Henriksson A et al. Childhood developmental abnormalities in schizophrenia: evidence from highrisk studies. *Schizophr Res* 2003;60:239-58.
 49. Seidman LJ, Giuliano AJ, Smith CW et al. Neuropsychological functioning in adolescents and young adults at genetic risk for schizophrenia and affective psychoses: results from the Harvard and Hill side Adolescent High Risk Studies. *Schizophr Bull* 2006;32:507-24.
 50. Braff DL. Information processing and attention dysfunctions in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1993;19:233-59.
 51. Cornblatt BA, Keilp JG. Impaired attention, genetics, and the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1994;20:31-46.
 52. Nuechterlein KH. Vigilance in schizophrenia and related disorders. In: Steinhauer SR, Zubin J, Gruzelier GR (eds). *Handbook of schizophrenia*, Vol. 5. Amsterdam: Elsevier, 1991:397-433.
 53. Nuechterlein KH, Asarnow R, Subotnik KL et al. Neurocognitive vulnerability factors for schizophrenia: convergence across genetic risk studies and longitudinal trait/state studies. In: Lenzenweger MF, Dworkin RH (eds). *Origins and*

- development of schizophrenia: advances in experimental psychopathology. Washington: American Psychological Association, 1998:299-327.
54. Bowen L, Wallace CJ, Glynn SM et al. Schizophrenic individuals' cognitive functioning and performance in interpersonal interactions and skills training procedures. *J Psychiatr Res* 1994;28:289-301.
 55. Cornblatt BA, Lenzenweger MF, Erlenmeyer-Kimling L. The Continuous Performance Test, identical pairs version: II. Contrasting attentional profiles in schizophrenic and depressed patients. *Psychiatry Res* 1989;29:65-85.
 56. Ito M, Kanno M, Mori Y et al. Attention deficits assessed by Continuous Performance Test and Span of Apprehension Test in Japanese schizophrenic patients. *Schizophr Res* 1997;23:205-11.
 57. Orzack MH, Kornetsky C. Attention dysfunction in chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1966;14:323-6.
 58. Seidman LJ, Van Manen KJ, Turner WM et al. The effects of increasing resource demand on vigilance performance in adults with schizophrenia or developmental attentional/learning disorders: a preliminary study. *Schizophr Res* 1998;34:101-12.
 59. Walker E. Attentional and neuromotor functions of schizophrenics, schizoaffectives, and patients with other affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:1355-8.
 60. Nuechterlein KH, Dawson ME. Information processing and attentional functioning in the developmental course of schizophrenic disorders. *Schizophr Bull* 1984;10:160-203.
 61. Cornblatt B, Obuchowski M, Roberts S et al. Cognitive and behavioral precursors of schizophrenia. *Develop Psychopathol* 1999;11:487-508.
 62. Buchsbaum MS, Nuechterlein KH, Haier RJ et al. Glucose metabolic rate in normals and schizophrenics during the Continuous Performance Test assessed by positron emission tomography. *Br J Psychiatry* 1990;156:216-27.
 63. Aleman A, Hijman R, de Haan EH et al. Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1999;156:1358-66.
 64. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 1998;12:426-45.
 65. Saykin AJ, Gur RC, Gur RE et al. Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment in memory and learning. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:618-24.
 66. Saykin AJ, Shtasel DL, Gur RE et al. Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:124-31.
 67. Seidman LJ, Cassens GP, Kremen WS et al. Neuropsychology of schizophrenia. In: White R (ed). *Clinical syndromes in adult neuropsychology: the practitioner's handbook*. Amsterdam: Elsevier, 1992:381-449.
 68. Cirillo MA, Seidman LJ. Verbal declarative memory dysfunction in schizophrenia: from clinical assessment to genetics and brain mechanisms. *Neuropsychol Rev* 2003;13:43-77.
 69. Gur RC, Ragland JD, Moberg PJ et al. Computerized neurocognitive scanning: II. The profile of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2001;25:777-88.
 70. Sitskoorn MM, Aleman A, Ebisch SJ et al. Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2004;71:285-95.
 71. Snitz BE, Macdonald AW, III, Carter CS. Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative endophenotypes. *Schizophr Bull* 2006;32:179-94.
 72. Goldberg E, Seidman LJ. Higher cortical functions in normals and in schizophrenia: a selective review. In: Steinhauer SR, Gruzelier GR, Zubin J (eds). *Handbook of schizophrenia*, Vol. 5. Amsterdam: Elsevier, 1991:553-91.
 73. Levin S, Yurgelun-Todd D, Craft S. Contributions of clinical neuropsychology to the study of schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1989;98:341-56.
 74. Lezak M. *Neuropsychological assessment*, 3rd ed. New York: Oxford University Press, 1995.
 75. Weinberger DR, Berman KF, Suddath R et al. Evidence of dysfunction of a prefrontal-limbic network in schizophrenia: a magnetic resonance imaging and regional cerebral blood flow study of discordant monozygotic twins. *Am J Psychiatry* 1992;149:890-7.
 76. Seidman LJ, Faraone SV, Goldstein JL et al. The effect of genetic loading on verbal memory and hippocampal volumes in siblings of patients with schizophrenia. Presented at the 38th Annual Meeting of the American College of Neuropsycharmacology, Acapulco, December 1999.
 77. Seidman LJ, Faraone SV, Goldstein JM et al. Thalamic and amygdala-hippocampal volume reductions in first-degree relatives of patients with schizophrenia: an MRI-based morphometric analysis. *Biol Psychiatry* 1999;46:941-54.
 78. Gold JM, Carpenter C, Randolph C et al. Auditory working memory and Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:159-65.
 79. Perry W, Heaton RK, Potterat E et al. Working memory in schizophrenia: transient "online" storage versus executive functioning. *Schizophr Bull* 2001;27:157-76.
 80. Harvey P, Winters K, Weintraub S et al. Distractibility in children vulnerable to psychopathology. *J Abnorm Psychol* 1981;90:298-304.
 81. Park S, Holzman PS, Goldman-Rakic PS. Spatial working memory deficits in the relatives of schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:821-8.
 82. 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.
 83. Gur RC, Ragland JD, Moberg PJ et al. Computerized neurocognitive scanning: I. Methodology and validation in healthy people. *Neuropsychopharmacology* 2001;25:766-76.
 84. Baron M. Genetics of schizophrenia and the new millennium: progress and pitfalls. *Am J Hum Genet* 2001;68:299-312.
 85. Harrison PJ, Weinberger DR. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry* 2005;10:40-68.
 86. Lewis CM, Levinson DF, Wise LH et al. Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: Schizophrenia. *Am J Hum Genet* 2003;73:34-48.
 87. Mutsuddi M, Morris DW, Waggoner SG et al. Analysis of high-resolution HapMap of DTNBP1 (Dysbindin) suggests no consistency between reported common variant associations and schizophrenia. *Am J Hum Genet* 2006;79:903-9.
 88. Straub RE, Jiang Y, MacLean CJ et al. Genetic variation in the 6p22.3 gene DTNBP1, the human ortholog of the mouse dysbindin gene, is associated with schizophrenia. *Am J Hum Genet* 2002;71:337-48.
 89. Riley B, Kendler KS. Molecular genetic studies of schizophrenia. *Eur J Hum Genet* 2006;14:669-80.
 90. Chanock SJ, Manolio T, Boehnke M et al. Replicating genotype-phenotype associations. *Nature* 2007;447:655-60.
 91. Consortium TWTCC. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007;447:661-8.
 92. Scott LJ, Mohlke KL, Bonnycastle LL et al. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science* (in press).
 93. Greenwood TA. A novel multivariate method for the analysis of psychometric and genotype data. Presented at the 15th World Congress on Psychiatric Genetics, New York, October 2007.
 94. Allison PD. *Missing data*. Thousand Oaks: Sage, 2002.
 95. Frangakis CE, Rubin DB. Principal stratification in causal inference. *Biometrics* 2002;58:21-9.
 96. Little RJA, Rubin RB. *Statistical analysis with missing data*. New York: Wiley, 1987.

97. Keefe RS, Bilder RM, Davis SM et al. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE trial. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64: 633-47.
98. Keefe RS, Mohs RC, Bilder RM et al. Neurocognitive assessment in the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) project schizophrenia trial: development, methodology, and rationale. *Schizophr Bull* 2003;9: 45-55.
99. McClellan JM, Susser E, King MC. Schizophrenia: a common disease caused by multiple rare alleles. *Br J Psychiatry* 2007;190:194-9.
100. Malaspina D, Brown A, Goetz D et al. Schizophrenia risk and paternal age: a potential role for de novo mutations in schizophrenia vulnerability genes. *CNS Spectrums* 2002;7: 26-9.

Autismo en los primeros años de vida: actualización

FRED R. VOLKMAR, KATARZYNA CHAWARSKA

Child Study Center, Yale University School of Medicine, P.O. Box 207900, New Haven, CT 06520, USA

Si bien el autismo es un trastorno de instauración muy precoz, hasta hace poco se disponía de muy pocos conocimientos sobre las primeras expresiones de esta enfermedad, en los primeros años de vida. En los últimos años, las nuevas estrategias de investigación, incluyendo los estudios prospectivos, han incrementado sustancialmente el conocimiento en cuanto al autismo en esta etapa vital. Los resultados de los hallazgos han sugerido la manifestación muy precoz de diferencias significativas en los procesos de información social. Además de tener importantes repercusiones para la investigación, estos hallazgos ofrecen oportunidades nuevas para el examen y la identificación precoz y –es de esperar– para una mejor evolución de la enfermedad.

Palabras clave: autismo, primeros dos años de vida, lactancia, diagnóstico, desarrollo social

En su informe original sobre el autismo, Leo Kanner (1) indicó su convicción de que el trastorno es de naturaleza congénita. Los posteriores trabajos han confirmado que, si bien una reducida proporción de niños parece desarrollar el trastorno tras varios meses de desarrollo normal (2), en la amplia mayoría de los casos, los síntomas se manifiestan en los primeros dos años de vida (3). De hecho, muchas de las habilidades no expresadas en individuos mayores con autismo, son fácilmente controladas por niños menores de 3 años con un desarrollo típico (4). La instauración precoz también puede coincidir con el amplio número de trabajos que corrobora una base genética de esta enfermedad (5).

Aunque parezca paradójico, sólo se dispone de un limitado conocimiento acerca de las primeras expresiones del autismo. Esto es lamentable, por diversos motivos. En primer lugar, la falta de conocimientos hace más difícil desenmarañar el complicado impacto del autismo en diferentes líneas de desarrollo, es decir, centrarse en los procesos particulares y en las secuencias de desarrollo que se alteran. Además, ahora, existen claros indicios de que el diagnóstico y la intervención precoces pueden mejorar significativamente la evolución de la enfermedad (6). Es posible que, si el diagnóstico de autismo pudiera establecerse precozmente en la vida, podría iniciarse mucho antes la intervención. En este artículo, se revisa el estado actual de los conocimientos sobre el autismo en los primeros meses de vida, centrándose en determinados aspectos del diagnóstico y del desarrollo, y se analizan algunas áreas importantes que deberían ser tenidas en cuenta en futuras investigaciones.

PRESENTACIÓN CLÍNICA EN LOS PRIMEROS AÑOS DE VIDA

Hasta hace poco, existían varios problemas que limitaban el conocimiento sobre las primeras manifestaciones del autismo en primeros años de vida. Kanner (1) describió 11 casos, en los que únicamente un niño era menor de 3 años, mientras que más de la mitad era mayor de 4 años. Hasta hace poco, era relativamente común establecer el diagnóstico aproximadamente a los 4 años, incluso a pesar de que los padres ya hubieran estado preocupados varios años antes (7). Como resultado, una gran parte de las investigaciones disponibles se basaba en las indicaciones retrospectivas de los padres o, menos frecuentemente, en revisiones de los vídeos domésticos (8, 9). Los primeros estudios longitudinales de los niños pequeños derivados para un posible diagnóstico diferencial plantearon interesantes cuestiones en cuanto a la expresión del autismo en los primeros años de vida (10). Conforme se ha ido disponiendo de más información sobre el desarrollo precoz de niños con autismo, se ha ido confirmando,

en general, el énfasis original que puso Kanner en que la alteración del desarrollo social es el principal indicador clínico de este trastorno. Los niños menores de dos años con autismo muestran limitaciones en el contacto ocular, la atención social y el grado de respuesta (11), tienen una menor probabilidad de implicarse en imitaciones vocales o motrices (12), y pueden tener problemas con la regulación de la excitación y presentar respuestas inusuales a estímulos sensoriales (12).

Hasta hace relativamente poco tiempo, las más frecuentes fuentes de información sobre el desarrollo precoz eran los informes retrospectivos de padres, que son de difícil interpretación, por una serie de razones. Es evidente que muchos padres están muy preocupados por el desarrollo de su hijo en el primer año de vida, y casi el 90% lo está cuando el niño tiene 2 años (13). Las preocupaciones más comunes están relacionadas con la observación de desviaciones o rarezas sociales, el temor de que el niño sea sordo y la falta de avances en el lenguaje. Existe una clara necesidad de datos prospectivos, por ejemplo, derivados de poblaciones de alto riesgo (14), si bien, cuando se disponga de estos datos será importante considerarlos a la luz del rápido ritmo de cambios en los primeros años (es decir, el sentido de conductas especiales puede comprenderse mejor estableciendo correlatos con el desarrollo). Por ejemplo, una dificultad precoz en la estimulación visual (mirada fija en algo) puede ir transformándose gradualmente en las conductas estereotipadas repetidas que se observan con frecuencia entre los 2 y 3 años de edad. De forma similar, las variables contextuales y situacionales son muy importantes para la evaluación de la conducta del niño, por ejemplo, los efectos de la excitación o la novedad pueden impactar más drásticamente en las conductas de interés.

Como se ha destacado antes, una importante complicación en el estudio de los primeros años de vida de los niños con autismo es la observación de que, en algunos casos (alrededor del 20%), se informa que el desarrollo precoz se produce dentro de los parámetros normales. Todavía no hay unificación de criterios sobre el significado de la regresión en el autismo, si bien Rogers (15) ha enfatizado que sutiles retrasos pueden preceder a una pérdida más evidente de habilidades. La realización de estudios prospectivos de muestras de alto riesgo de hermanos menores de niños con autismo puede ayudar a validar el fenómeno y a establecer si los niños con regresión pueden o no constituir un subgrupo específico que requiere ser estudiado separadamente.

Un enfoque importante para superar la falta de acceso directo a lactantes y niños pequeños con autismo es el análisis retrospectivo de vídeos. Este enfoque tiene sus limitaciones, pero una serie de estudios de ese tipo ha confirmado, en general, la manifestación precoz de diferencias evolutivas en los niños que pos-

teriormente presentan autismo. Por ejemplo, una revisión de los vídeos de lactantes de hasta 6 meses, sugiere que aquellos en los que posteriormente se diagnosticó autismo, presentaban una atención visual menor, sonreían y vocalizaban con menor frecuencia y se dedicaban menos a explorar objetos (11); cabe destacar que no se observaron anomalías en cuanto a conductas repetitivas. Se ha visto que niños ligeramente mayores (8 a 12 meses de edad) responden menos a su propio nombre (9, 16). Sin embargo, si bien la falta de respuesta al nombre propio puede ser un indicador de que un niño de 12 meses podría beneficiarse de una evaluación para un posible diagnóstico de autismo, el hecho de que responda al nombre no significa que el niño no presente riesgo de desarrollar el trastorno. Osterling *et al.* (17) observaron que niños de 12 meses con autismo, en comparación con niños con retraso mental, difieren en cuanto a la respuesta a su nombre, mientras que la comparación con el grupo sin retraso mental demostró diferencias en otras áreas, como conductas repetitivas, gesticulaciones y la observación de objetos sostenidos por otras personas.

A los 6-12 meses, las diferencias se hacen más pronunciadas en el campo de la comunicación, incluyendo la falta de orientación hacia la verbalización en general y hacia su propio nombre en particular. Los lactantes con autismo están menos interesados en las personas, en un momento en el que la mayoría de los niños empieza a integrar completamente la exploración de objetos con la interacción social y muestra más claramente una conducta intencional. Por otro lado, algunas conductas frecuentemente referidas por los padres no se manifestaron tan claramente como áreas de diferencias cuando se utilizaron los análisis de los vídeos (p. ej., dificultades en la regulación de la excitación). Este tipo de problemas puede ser menos específico del autismo; alternativamente, la incapacidad de encontrar diferencias puede estar relacionada con la naturaleza del material de vídeos disponible.

Las investigaciones sobre el desarrollo de niños de 1-3 años con autismo son más numerosas que las realizadas con lactantes. No obstante, estas investigaciones son importantes para el trabajo en el primer año de vida, en la medida en que evidencian campos que pueden servir como precursores de la conducta posteriormente observada. En general, los datos indican que los padres y otras personas pueden observar fácilmente las diferencias entre sus hijos y sus pares a partir de los 30 meses, por lo menos. Las conductas que diferencian los niños con autismo de aquellos con retrasos en el desarrollo incluyen tanto las conductas de persona a persona (posturas de anticipación, esperar el turno, intensidad del contacto ocular) como las conductas que implican algunos aspectos de atención combinada (p. ej., señalar objetos, seguir el movimiento de otra persona o dar objetos). Además, se observan con mayor frecuencia limitadas respuestas afectivas e inusuales conductas sensoriales o motoras (3). Otro campo de dificultades comprende el juego anormal del niño y las limitadas respuestas cuando le hablan (18,19). En general, los resultados (basados en el informe de los padres y en observación/evaluación) indican que entre el segundo y tercer cumpleaños es mayor la presencia de conductas autistas «típicas», de forma que, en ese momento, puede establecerse con mayor certeza el diagnóstico (20).

ASPECTOS DIAGNÓSTICOS

Desde la primera descripción de Kanner sobre el autismo (1), el concepto diagnóstico ha sufrido modificaciones basadas en la investigación y el trabajo clínico, si bien se han mantenido una continuidad histórica y conceptual con la descripción de Kanner

(21). Kanner hizo hincapié en la centralidad de las dificultades sociales, así como en la presencia de una serie de conductas in habituales que resumió bajo el término de «insistencia en lo idéntico» o «resistencia al cambio». Estas conductas incluyen movimientos inusuales y manierismos, así como problemas para enfrentarse con cambios y novedades. Este planteamiento se mantuvo, en general, en el DSM-IV, pero la definición final de autismo se basó en un amplio estudio de campo multinacional (13), incluyendo la información de casi 1.000 casos vistos en 20 centros de todo el mundo. Más de 300 de estos casos tenían menos de 5 años (si bien la mayoría tenía edades comprendidas entre 3 y 5 años). El planteamiento diagnóstico final brindó una cobertura razonable al espectro de expresión del síndrome del autismo y se aplica desde la primera infancia (es decir, a partir de los 3 años, aproximadamente) hasta la madurez. En el momento en que se formuló el DSM-IV, la preocupación en cuanto al diagnóstico del autismo en los primeros años de vida era menor, y los criterios planteados funcionaban satisfactoriamente a la edad de 3 años. El examen de algunos de los datos del ensayo de campo del DSM-IV en niños menores de 5 años reveló unos cuantos aspectos fuertemente relacionados con el desarrollo. En general, estos aspectos fueron descartados, ya que se evaluó que no serían aplicables a todo el espectro de expresión del síndrome. Por ejemplo, la fijación a objetos in habituales presenta una escasa sensibilidad (0,50), pero una elevada especificidad (0,90), de forma que, cuando se observa, posee un elevado poder de predicción para el autismo, pero sólo en este grupo de menor edad.

Por diversos motivos, se ha cuestionado la aplicabilidad del enfoque actual (DSM-IV) para el diagnóstico del autismo en lactantes y niños muy pequeños: por ejemplo, algunos de los criterios no son claramente aplicables a lactantes, con lo que se reduce el conjunto de criterios disponibles (22).

Otro enfoque se ha centrado en el desarrollo de examinadores y listas de referencia. Este tipo de instrumentos ofrece una importante alternativa al enfoque diagnóstico más detallado reflejado en el DSM, pero se asocia a una serie algo diferente de problemas o limitaciones: por ejemplo, el sobrediagnóstico puede suponer un problema muy inferior al del infradiagnóstico; también son importantes la falta de tiempo y los aspectos relacionados con la eficacia, al igual que la facilidad de uso y el grado de formación necesario para el uso (23). Los examinadores de nivel 1 tienen por objetivo identificar a niños que probablemente tengan una discapacidad en comparación con sus congéneres, mientras que los examinadores de nivel 2 están enfocados más específicamente a la diferenciación entre niños con un elevado riesgo de autismo y aquellos con otras dificultades. Estos últimos están destinados a contextos más especializados. Hasta la fecha, los examinadores no se han centrado en niños menores de 1 año.

ORIENTACIONES PARA EL FUTURO Y REPERCUSIONES PARA LA ATENCIÓN CLÍNICA

Han empezado a surgir trabajos que emplean nuevos enfoques para el estudio de la atención social y que tienen un gran potencial para contribuir tanto al examen como al diagnóstico precoz. Estos hallazgos se basan en la observación de que los individuos mayores con autismo presentan patrones sumamente inusuales en cuanto a la atención que prestan a otras personas (24). Se han observado resultados similares en niños de 1-3 años (25). Estos resultados coinciden en señalar el escaso desarrollo de la motivación y el interés por las relaciones con otras personas (26). Otro enfoque ha utilizado secuencias de atención automáticas (26) para esclarecer las diferencias en el procesamiento

precoz de la mirada fija. El uso de estrategias basadas en estas técnicas puede ofrecer nuevos e importantes enfoques para el examen precoz, con mayor fundamento fisiológico.

Conforme mejoren los métodos de diagnóstico y examen, más y más niños serán derivados para su evaluación y tratamiento en sus primeros años de vida. El reciente informe del National Research Council de EE.UU. (6) ha resumido los principales trabajos realizados en niños algo mayores (preescolares y escolares), si bien existe incertidumbre sobre los modelos de atención más apropiados para los lactantes. Sin embargo, la intervención en los primeros meses de la vida del niño ofrece la posibilidad de mejorar sustancialmente la evolución de la enfermedad.

World Psychiatry 2008; 7:19-21

Bibliografía

1. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child* 1943;2:217-50.
2. De Giacomo A, Fombonne E. Parental recognition of developmental abnormalities in autism. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1998;7:131-6.
3. Volkmar F, Chawarska K, Klin A. Autism in infancy and early childhood. *Annu Rev Psychol* 2005;56:315-36.
4. Klin A, Volkmar FR, Sparrow SS. Autistic social dysfunction: some limitations of the theory of mind hypothesis. *J Child Psychol Psychiatry* 1992;33:861-76.
5. Rutter M. Genetic influences and autism. In: Volkmar FR, Paul R, Klin A (eds). *Handbook of autism and pervasive developmental disorders*. Hoboken: Wiley, 2005:425-52.
6. National Research Council. *Educating young children with autism*. Washington: National Academy Press, 2001.
7. Siegel B, Pliner C, Eschler J et al. How children with autism are diagnosed: difficulties in identification of children with multiple developmental delays. *J Dev Behav Pediatr* 1988;9:199-204.
8. Cohen DJ, Volkmar FR, Paul R. Issues in the classification of pervasive developmental disorders: history and current status of nosology. *J Am Acad Child Psychiatry* 1986;25:158-61.
9. Osterling J, Dawson G. Early recognition of children with autism: a study of first birthday home videotapes. *J Autism Dev Disord* 1994;24:247-57.
10. Lord C. Follow-up of two-year-olds referred for possible autism. *J Child Psychol Psychiatry* 1995;36:1365-82.
11. Maestro S, Muratori F, Cavallaro MC et al. Attentional skills during the first 6 months of age in autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:1239-45.
12. Dawson G, Osterling J, Meltzoff AN et al. Case study of the development of an infant with autism from birth to two years of age. *J Appl Dev Psychol* 2000;21:299-313.
13. Volkmar FR, Klin A, Siegel B et al. Field trial for autistic disorder in DSM-IV. *Am J Psychiatry* 1994;151:1361-7.
14. Lord C, Risi S. Diagnosis of autism spectrum disorders in young children. In: Wetherby AM, Prizant BM (eds). *Autism spectrum disorders: a transactional developmental perspective*. Baltimore: Brookes, 2000:167-90.
15. Rogers SJ. Developmental regression in autism spectrum disorders. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2004;10:139-43.
16. Werner E, Dawson G, Osterling J et al. Recognition of autism spectrum disorder before one year of age: a retrospective study based on home videotapes. *J Autism Dev Disord* 2000;30:157-62.
17. Osterling JA, Dawson G, Munson JA. Early recognition of 1-year-old infants with autism spectrum disorder versus mental retardation. *Dev Psychopathol* 2002;14:239-51.
18. Dahlgren SO, Gillberg C. Symptoms in the first two years of life. A preliminary population study of infantile autism. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1989;238:169-74.
19. Cox A, Klein K, Charman T et al. Autism spectrum disorders at 20 and 42 months of age: stability of clinical and ADI-R diagnosis. *J Child Psychol Psychiatry All Discipl* 1999;40:719-32.
20. Lord C. Follow-up of two-year-olds referred for possible autism. *J Child Psychol Psychiatry* 1996;36:1065-76.
21. Volkmar FR, Klin A. Issues in the classification of autism and related conditions. In: Volkmar FR, Paul R, Klin A (eds). *Handbook of autism and pervasive developmental disorders*. Hoboken: Wiley, 2005:5-41.
22. Stone WL, Lee EB, Ashford L et al. Can autism be diagnosed accurately in children under 3 years? *J Child Psychol Psychiatry All Discipl* 1999;40:219-26.
23. Coonrod EE, Stone WL. Screening for autism in young children. In: Volkmar FR, Paul R, Klin A (eds). *Handbook of autism and pervasive developmental disorders*. Hoboken: Wiley, 2005:707-29.
24. Klin A, Jones W, Schultz R et al. Visual fixation patterns during viewing of naturalistic social situations as predictors of social competence in individuals with autism. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:809-16.
25. Klin A, Jones W, Schultz R et al. The enactive mind, or from actions to cognition: lessons from autism. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2003;358:345-60.
26. Dawson G, Carver L, Meltzoff AN et al. Neural correlates of face and object recognition in young children with autism spectrum disorder, developmental delay, and typical development. *Child Dev* 2002;73:700-17.
27. Chawarska K, Klin A, Volkmar F. Automatic attention cueing through eye movement in 2-year-old children with autism. *Child Dev* 2003;74:1108-22.

¿Debe incluirse el deterioro cognitivo en los criterios diagnósticos de la esquizofrenia?

RICHARD S.E. KEEFE

Department of Psychiatry, Box 3270, Duke University Medical Center, Durham, NC 27710, USA

El deterioro neurocognitivo es considerado un componente central de la esquizofrenia, y se está investigando cada vez más como posible diana de tratamiento. En promedio, el deterioro cognitivo de las personas esquizofrénicas es de grave a moderadamente grave, en comparación con los individuos sanos de comparación, y casi todos los pacientes con esquizofrenia muestran deterioro, en comparación con el nivel previsible en caso de que no hubieran desarrollado la enfermedad. En comparación con los pacientes con trastornos afectivos, el deterioro cognitivo en la esquizofrenia se presenta de forma más precoz, es más grave y es más independiente de los síntomas clínicos. Si bien las descripciones de la esquizofrenia del DSM-IV-TR y la CIE-10 incluyen varias referencias al deterioro cognitivo, ninguno de los criterios diagnósticos ni la subtipología de la esquizofrenia incluyen el requisito del deterioro cognitivo. El objetivo de este artículo es que se considere la propuesta de que los criterios diagnósticos incluyan un criterio específico de «un nivel de funcionamiento cognitivo que sugiere un deterioro grave y constante, un declive significativo de los niveles premórbidos de funcionamiento o ambos, teniendo en cuenta el contexto educativo, familiar y socioeconómico del paciente». La inclusión de este criterio puede aumentar el «punto de rareza» (distinción) con la psicosis afectiva y puede incitar a una mayor conciencia del deterioro cognitivo por parte de los médicos. Gracias a ello, podría establecerse un diagnóstico más exacto, obtenerse mejores resultados terapéuticos y disponerse de una señal diagnóstica más clara para los estudios genéticos y biológicos. Las futuras investigaciones deberían examinar la validez de estas posibilidades. La determinación fiable del deterioro cognitivo como parte de la evaluación diagnóstica estándar planteará dificultades a los profesionales con recursos limitados o falta de experiencia, que deban establecer el diagnóstico. Se comentan los métodos de evaluación cognitiva para médicos, incluyendo evaluaciones breves y evaluaciones basadas en la entrevista. Dado el actual énfasis en el desarrollo de tratamientos cognitivos, la evaluación de la cognición en la esquizofrenia constituye un componente esencial de la formación en salud mental.

Palabras clave: esquizofrenia, neurocognición, deterioro cognitivo, diagnóstico

El deterioro neurocognitivo en la esquizofrenia es clínicamente significativo y profundo. Los pacientes con esquizofrenia tienen un rendimiento de 1,5-2 desviaciones estándar (DE) por debajo de los individuos sanos de comparación en diferentes pruebas neurocognitivas. La gravedad de este trastorno es máxima en los dominios de memoria, atención, memoria de trabajo, resolución de problemas, velocidad de procesamiento y cognición social (1). Estos déficits se presentan antes del inicio del tratamiento antipsicótico (2) y no se deben a los síntomas psicóticos en pacientes que son capaces de completar las pruebas cognitivas, lo que se verifica en la amplia mayoría de los casos (3). Se ha demostrado que muchos de los diferentes déficits cognitivos en la esquizofrenia están asociados con parámetros funcionales tales como: dificultades con el funcionamiento en la comunidad, dificultades con las habilidades instrumentales y de resolución de problemas, escasos logros en programas de rehabilitación psicosocial (4) e incapacidad de mantener un empleo conveniente (5). Los déficits cognitivos tienen mayor capacidad que los síntomas positivos o negativos para explicar importantes parámetros de evaluación, como el rendimiento en el trabajo y la capacidad de vivir independientemente (6).

La importancia de los déficits cognitivos en la esquizofrenia va más allá de la

gravedad de éstos y de la relación con los parámetros funcionales. Los déficits cognitivos se presentan en algunos pacientes con esquizofrenia antes de la instauración de la psicosis y se relacionan con una disfunción cerebral mensurable más que cualquier otro aspecto de la enfermedad. Quizá lo más importante sea que la cognición se considera cada vez más como un objetivo primario del tratamiento (7-10).

A pesar de la trascendencia del deterioro cognitivo para la comprensión de los aspectos estructurales y funcionales de la esquizofrenia, así como para su tratamiento, no ha sido incluido en los criterios del DSM-IV-TR y la CIE-10. Sin embargo, cabe destacar que en la primera frase de descripción de la esquizofrenia en el DSM-IV-TR se incluyen cuatro referencias a las dificultades cognitivas: «Los síntomas característicos de la esquizofrenia implican un abanico de disfunciones cognitivas y emocionales que incluyen la percepción, el pensamiento inferencial, el lenguaje y la comunicación, la *organización conductual*, la afectividad, la *fluididad* y la productividad del pensamiento y el habla, la capacidad hedónica, la voluntad y la motivación, y la *atención*.» (11). En consecuencia, es evidente que la cognición fue importante para los expertos en esquizofrenia que desarrollaron el DSM-IV-TR, aunque no se haya determinado ningún método para incluir este aspecto fundamental de la enfermedad en los cri-

terios diagnósticos. Este artículo plantea la posibilidad de incluir el deterioro cognitivo en los criterios diagnósticos de la esquizofrenia, y formula una propuesta para la consideración de que el deterioro cognitivo grave forme parte de los criterios de la esquizofrenia en el DSM-V y la CIE-11 (12). Además, se analizará una agenda de investigación para la determinación de la validez y la utilidad de incluir el deterioro cognitivo como parte de los criterios de la esquizofrenia.

Se propone el siguiente criterio para ser considerado en los criterios diagnósticos de la esquizofrenia del DSM-V y la CIE-11: «un nivel de funcionamiento cognitivo que sugiere un deterioro grave y constante, un declive significativo de los niveles premórbidos de funcionamiento, o ambos, teniendo en cuenta el contexto educativo, familiar y socioeconómico del paciente». Si estos sistemas diagnósticos se centran menos en criterios específicos, a favor de un enfoque completamente dimensional (13), la recomendación dada puede ser fácilmente revisada para incluir el deterioro cognitivo como una de las dimensiones clave.

Esta propuesta se considerará en el contexto de diversos temas relacionados, como las pruebas de las diferencias diagnósticas en la cognición, la importancia clínica del reconocimiento del deterioro cognitivo en la esquizofrenia y los problemas de evaluación que surgirían con este cambio en los criterios.

DIFERENCIAS DIAGNÓSTICAS EN LA COGNICIÓN

Un aspecto crucial para la inclusión del nuevo criterio es la capacidad de efectuar un diagnóstico más refinado, que permita diferenciar mejor entre dos entidades y, en consecuencia, evitar cada vez más un solapamiento entre ellas (14). Por ello, la primera cuestión que se debe considerar es si la adición del deterioro cognitivo a los criterios de la esquizofrenia ayudará a definir un «punto de rareza» (punto de diferenciación) con otras entidades diagnósticas, en especial con los trastornos afectivos.

Diferencias diagnósticas en la gravedad del deterioro cognitivo

Los expertos cognitivos del proyecto Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS) concluyeron que «la esquizofrenia y los trastornos esquizoafectivos comparten un patrón similar de deterioro cognitivo, que se diferencia de los patrones observados en la depresión mayor, el trastorno bipolar y la demencia de Alzheimer» (10). El grupo llegó a esta conclusión a partir de un trabajo previo que sugería que los pacientes con esquizofrenia presentan un patrón de déficit que es más profundo que el de la depresión mayor y el trastorno bipolar, es más estable durante el curso de la enfermedad y está menos relacionado con otros síntomas y estados clínicos. Los pacientes con esquizofrenia mostraron un deterioro más profundo en todas las pruebas cognitivas que se administraron a todos los grupos diagnósticos mencionados. En otras comparaciones también se ha demostrado que los déficits de la esquizofrenia son más graves que los de los trastornos afectivos (10, 15). Un metaanálisis que comparó los rendimientos de pacientes con esquizofrenia y con trastorno bipolar concluyó que el rendimiento cognitivo de los pacientes con esquizofrenia se sitúa alrededor de 0,5 DE por debajo del rendimiento de los pacientes bipolares, incluso cuando los grupos de pacientes eran idénticos en cuanto a la gravedad de sus síntomas clínicos. Se constató que los déficits de pacientes con esquizofrenia eran especialmente profundos en las pruebas de fluidez verbal, memoria de trabajo, control ejecutivo, memoria visual, velocidad mental y memoria verbal (15).

Los estudios de pacientes con un primer episodio de esquizofrenia y trastorno afectivo corroboran el metaanálisis realizado en pacientes más crónicos. En un es-

tudio epidemiológico de todos los trastornos psicóticos de primer ingreso en Suffolk County, Nueva York, se constató que, a los 24 meses de seguimiento, los pacientes con un diagnóstico de esquizofrenia (n = 148) presentaban déficits cognitivos significativamente superiores a los registrados en pacientes con primer episodio psicótico a los que se efectuó 24 meses más tarde un diagnóstico de trastorno bipolar (n = 87) o depresión (n = 56). También en este caso, las diferencias entre esquizofrenia y psicosis afectivas fueron especialmente profundas en cuanto a memoria, funciones ejecutivas y tareas de velocidad mental (16). Estos resultados corroboran la validez predictiva del nuevo criterio cognitivo y sugieren que la información cognitiva en el primer episodio puede ayudar a decidir si el diagnóstico posterior de un individuo se situará en el espectro afectivo o en el de la esquizofrenia.

Diferencias diagnósticas en cuanto a la relación del deterioro cognitivo con el estado clínico

Si bien los pacientes con psicosis afectivas también presentan deterioro cognitivo, en estos pacientes los déficits cognitivos se asocian más fuertemente con los síntomas clínicos y los factores relacionados con el estado que en los pacientes con esquizofrenia (17, 18). En un estudio de pacientes con esquizofrenia o con trastorno bipolar que fueron evaluados en el período inicial de la psicosis, así como 8 meses después, en la derivación, únicamente los pacientes bipolares habían mejorado su rendimiento cognitivo (19); los pacientes con esquizofrenia mostraron el mismo grado de deterioro cognitivo en el seguimiento. Se han documentado datos similares en muestras de primer episodio. Los pacientes con un primer episodio de psicosis afectiva presentan un rendimiento similar al de los pacientes con un primer episodio de esquizofrenia, pero el rendimiento de los pacientes con trastornos afectivos no psicóticos es significativamente mejor que el de ambos grupos psicóticos. (20). En consecuencia, si bien, en algunos casos, los déficits cognitivos de los trastornos afectivos pueden ser profundos, dichos déficits están relacionados con los síntomas clínicos. En cambio, se ha demostrado repetidamente que el deterioro cognitivo en pacientes con esquizofrenia no está relacionado con los síntomas psicóticos (3, 21-23). Esta falta de correlación se debe, en parte, a las claras diferencias longitudinales entre síntomas

psicóticos y cognición: los síntomas de esquizofrenia varían a lo largo del tiempo en casi todos los pacientes, dando lugar a coeficientes de estabilidad bajos a lo largo del tiempo (24), mientras que la estabilidad de los déficits cognitivos en todos los dominios es muy elevada, situándose los coeficientes de fiabilidad entre 0,70 y 0,85, incluso en pacientes examinados un año después del tratamiento inicial de la psicosis (24). En consecuencia, aunque se presenten déficits cognitivos en los trastornos afectivos, éstos fluctúan en paralelo con los cambios de otros síntomas. No obstante, en la esquizofrenia se muestran como un aspecto más estable del trastorno.

Prevalencia del deterioro cognitivo en la esquizofrenia frente a otras entidades diagnósticas

Si el deterioro cognitivo debe considerarse parte del diagnóstico de la esquizofrenia, es importante demostrar que su prevalencia en pacientes con esquizofrenia es superior a la registrada en otros grupos diagnósticos. Se han efectuado pocos estudios comparativos sobre este tema. Sin embargo, casi todos los pacientes con esquizofrenia pueden presentar un cierto grado de deterioro cognitivo. Al comparar pacientes con esquizofrenia y controles sanos en la Repeatable Battery for Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) (25), la distribución de un amplio número de pacientes con esquizofrenia (n = 575) se desplaza en alrededor de 2 DE por debajo de los 540 controles de la muestra de estandarización (25, 26). Aunque exista un considerable solapamiento entre estas dos distribuciones, se observan muy pocos individuos sanos de comparación en los extremos inferiores de esta distribución y muy pocos pacientes esquizofrénicos en los extremos superiores. Los criterios neurofisiológicos tradicionales del deterioro cognitivo identificarían como «sin trastorno» a aquellos individuos que mostraron un rendimiento mejor que una DE por debajo de la media de los individuos sanos de comparación (27-29). Con estos criterios, se habría considerado que alrededor del 20% de los pacientes en este estudio presentaba funciones cognitivas dentro del intervalo normal. Sin embargo, es posible que muchos individuos situados en el extremo superior de esta distribución de esquizofrenia mostraran un declive cognitivo, en comparación con el funcionamiento cognitivo que habrían alcanzado si nunca hubieran desarrollado la enfermedad.

Si bien esta conjetura jamás podrá ser demostrada, se ve fuertemente corroborada por las diferencias entre pacientes con esquizofrenia y controles en cuanto a la relación de las actuales funciones cognitivas con los antecedentes tales como la educación parental y las puntuaciones de lectura. En los individuos sanos se predice claramente la capacidad cognitiva actual a partir de antecedentes como la educación de la madre y la puntuación de lectura (30). Los individuos sanos cuyas madres presentaban un mayor nivel de educación presentaron funciones cognitivas superiores. Debido a la variabilidad natural del rendimiento cognitivo en los individuos sanos, alrededor de la mitad de los individuos presentó un rendimiento por encima de las expectativas, mientras que la otra lo hizo por debajo. Sin embargo, en esta muestra, casi todos los pacientes con esquizofrenia mostraron un rendimiento por debajo de las expectativas, establecidas en función de la educación materna. En consecuencia, es probable que la amplia mayoría de los pacientes con esquizofrenia posea alguna medida de deterioro cognitivo, en comparación con lo que habría sido su funcionamiento cognitivo en caso de no haber desarrollado nunca la enfermedad. Este tipo de análisis deberá ser completado en otros grupos diagnósticos, para comparar la prevalencia del deterioro cognitivo en relación con las expectativas entre pacientes con esquizofrenia y pacientes con otros diagnósticos.

Declive cognitivo precoz en la esquizofrenia en comparación con otros trastornos

Si bien la mayoría de los pacientes con esquizofrenia muestra algún declive cognitivo con respecto al funcionamiento previsible por sus antecedentes, en promedio, los pacientes con esquizofrenia parten de un funcionamiento cognitivo inferior, antes de la instauración de la enfermedad. Los niños que finalmente desarrollarán esquizofrenia muestran deterioro cognitivo, en comparación con los individuos sanos de comparación y con los niños que desarrollarán posteriormente trastornos afectivos (31, 32). Sin embargo, los individuos que finalmente desarrollarán esquizofrenia también presentan un declive de las medidas de rendimiento escolar entre la primera infancia y finales de la adolescencia (32). Se ha constatado en una serie de muestras que la pre-

sencia de déficits cognitivos o declive cognitivo durante la adolescencia hace prever la evolución a la esquizofrenia (32-39). En consecuencia, los pacientes con esquizofrenia inician la vida con un rendimiento cognitivo ligeramente inferior que el de sus congéneres. Conforme avanza la infancia, el rendimiento cognitivo tiende a empeorar en estos niños. En el momento en que se desarrolla la psicosis, a finales de la adolescencia o a principios de la edad adulta, presentan un rendimiento considerablemente inferior al de sus congéneres sanos. Si bien los pacientes con trastornos afectivos también muestran un deterioro cognitivo en la madurez, parece ser que estos individuos no presentan un trastorno tan pronunciado antes de la instauración adulta de sus trastornos (31).

La bibliografía mencionada respalda la noción de que la gravedad y el curso longitudinal del deterioro cognitivo en la esquizofrenia difieren considerablemente de los observados en pacientes con trastornos afectivos. No obstante, todavía no se ha determinado si la inclusión en el diagnóstico de la esquizofrenia de un criterio de deterioro cognitivo o declive cognitivo de los niveles premórbidos sanos ayudará a definir el «punto de rareza» con la psicosis afectiva. Si se implanta el cambio recomendado en los criterios diagnósticos del DSM y la CIE, aumentará el «punto de rareza» con otras psicosis. Es posible que algunos pacientes con diagnóstico de esquizofrenia sin deterioro cognitivo o con un escaso deterioro presenten una respuesta al tratamiento y una evolución de la enfermedad que coincidan más con un diagnóstico de trastorno afectivo. Ello ayudaría a los médicos a cambiar sus expectativas, en función de la revisión del diagnóstico. De forma similar, en algunos pacientes con diagnóstico de trastorno afectivo y grave deterioro cognitivo la evolución longitudinal y la respuesta al tratamiento pueden corresponder más a los de los pacientes con esquizofrenia. Será importante que los estudios de investigación y los análisis de las bases de datos existentes aborden la cuestión de si estos cambios diagnósticos quedan validados por las diferencias en el curso y en el resultado del tratamiento. Además, estos estudios pueden examinar si los pacientes cuyos diagnósticos cambian, de acuerdo con los nuevos criterios, tienen una mayor probabilidad de presentar indicadores genéticos u otros indicadores biológicos que coincidan con el diagnóstico nuevo.

IMPORTANCIA CLÍNICA DEL RECONOCIMIENTO DEL DETERIORO COGNITIVO

Aun cuando la inclusión de una definición de «deterioro cognitivo» en los criterios de esquizofrenia no incrementa el «punto de rareza» entre la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, debe considerarse si este tipo de cambio podría «aportar una información útil, no contenida en la definición del trastorno, que ayude a tomar decisiones sobre el control y el tratamiento» (14). Los psiquiatras rara vez consideran la función cognitiva en su evaluación de pacientes con esquizofrenia. Si se incluye el deterioro cognitivo en los criterios de la esquizofrenia, se puede incrementar la atención de los psiquiatras hacia un componente central del trastorno, que es el mayor determinante del funcionamiento a largo plazo (7). Debido a que es raro que el deterioro cognitivo se considere como un objetivo importante del tratamiento, su inclusión en el diagnóstico puede ayudar a formar a los médicos sobre la importancia de tener en cuenta la cognición en sus opciones terapéuticas. Además, los representantes de la Food and Drug Administration (FDA) de EE.UU. han indicado que el reconocimiento del deterioro cognitivo en la nomenclatura diagnóstica sería un paso importante para la aprobación de un fármaco indicado para tratar el deterioro cognitivo en pacientes con esquizofrenia (10). Un amplio número de laboratorios farmacéuticos y organismos gubernamentales está realizando una intensa labor para el desarrollo de compuestos que puedan mejorar la cognición en la esquizofrenia. Si tienen éxito, estos compuestos tienen el potencial de modificar el tratamiento de la esquizofrenia. Sin embargo, si los médicos no están preparados para reconocer la mejora cognitiva se perderá la posibilidad de beneficiar a los pacientes. La inclusión del deterioro cognitivo en los criterios diagnósticos de la esquizofrenia puede dar lugar a que en la formación profesional se incluya el aprendizaje del reconocimiento del deterioro cognitivo y del correspondiente ajuste del tratamiento.

DIFICULTADES EN LA EVALUACIÓN DE LA COGNICIÓN EN LA ESQUIZOFRENIA

La implementación de este cambio en los criterios diagnósticos requerirá la recopilación de datos adecuados, lo que representará un doble desafío para el mé-

dico: la utilización de métodos de evaluación fiables para la determinación del actual déficit cognitivo y la recogida de información histórica para establecer el contexto de las capacidades cognitivas actuales.

Métodos de evaluación cognitiva

Si bien las pruebas cognitivas formales son sensibles al deterioro cognitivo observado en la esquizofrenia, la falta de los recursos necesarios para completar totalmente las evaluaciones neuropsicológicas puede limitar dicha evaluación. Sin embargo, los requisitos de recursos no han mantenido el deterioro cognitivo fuera de los criterios diagnósticos de otros trastornos de la cognición, como la demencia de Alzheimer o el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, los cuales no requieren pruebas cognitivas formales. La evaluación breve puede ayudar a reducir la carga de recoger los datos del rendimiento cognitivo, pero a menudo los psiquiatras tienen dificultades en encontrar suficiente tiempo para completar, incluso, las evaluaciones clínicas habituales. Si se desarrollaran paradigmas cognitivos capaces de separar definitivamente las entidades diagnósticas, podría abogarse que estas pruebas fueran administradas sistemáticamente, para el diagnóstico del paciente y la planificación de su tratamiento. No obstante, lamentablemente, como ya se ha señalado, todavía no se ha llegado a esta fase. En consecuencia, es necesario establecer métodos para determinar la presencia del deterioro cognitivo en la esquizofrenia. A continuación, se describen algunos de los métodos posibles.

Evaluación breve

Casi toda la varianza en las puntuaciones compuestas de la cognición puede atribuirse a un reducido número de pruebas (3), y las baterías breves pueden ser tan eficaces como las largas para evaluar los déficits cognitivos generales (36, 37). En consecuencia, los médicos pueden llegar a desarrollar la capacidad de evaluar el deterioro cognitivo en la esquizofrenia sin una excesiva inversión de tiempo. Sin embargo, será esencial la formación y la preparación de los médicos en el uso de las pruebas estandarizadas de la cognición, para asegurar que se completan los procedimientos de evaluación manteniendo la estandarización de la prueba. Este aspecto de la preparación suele formar parte del plan de estudios de psicólogos clínicos y

neuropsicólogos, pero rara vez es un componente de la formación de médicos, trabajadores sociales o enfermeras. El programa de formación en pruebas cognitivas y la supervisión de la recogida de datos serán pasos esenciales para incrementar la capacidad del médico para evaluar el deterioro cognitivo en la esquizofrenia; asimismo, algunas pruebas psicológicas requieren la supervisión de un psicólogo. Pasará algún tiempo hasta que el entrenamiento en la evaluación cognitiva pase a formar parte de la formación tradicional de psiquiatras y otros profesionales de la salud no psicólogos. Este entrenamiento no debe limitarse a pruebas neuropsicológicas formales, y es conveniente centrarse en la evaluación de la capacidad del paciente en tareas cognitivas prácticas, que tendrán una relación más directa con los resultados del tratamiento (40).

Evaluaciones de la cognición basadas en la entrevista

Si bien la falta de disponibilidad de examinadores formados puede impedir la realización de las pruebas en muchos ámbitos clínicos, los avances metodológicos recientes han incluido la evaluación de la cognición en pacientes con esquizofrenia con medidas basadas en la entrevista. De un modo similar al de los métodos de evaluación del trastorno por déficit de atención con hiperactividad, los cuales no implican pruebas formales, estas medidas implican una serie de preguntas dirigidas al paciente con esquizofrenia y a sus familiares y cuidadores. Las preguntas giran en torno a si las personas con esquizofrenia tienen déficits cognitivos que alteran aspectos fundamentales de sus vidas cotidianas. Por ejemplo, algunas de las preguntas plantean si los pacientes tienen dificultades de recordar nombres, concentrarse lo suficiente para leer el periódico o un libro, si son capaces de seguir una conversación de grupo y manejar los cambios en la vida cotidiana (41, 42). Tradicionalmente, las evaluaciones de la cognición basadas en la entrevista han sido poco fiables, y se ha demostrado una escasa correlación entre ellas y el rendimiento cognitivo. Sin embargo, estas medidas se basaban generalmente en informes de los pacientes y de los médicos a su cargo, por lo que eran poco fiables y potencialmente inválidos (43-46). Una metodología que evalúa la cognición a través de entrevistas a pacientes y cuidadores, como los familiares o los trabajadores sociales, aumenta la fiabilidad y la validez. Por ejemplo, se ha demostrado que la

Schizophrenia Cognition Rating Scale (SCoRS) tiene una excelente fiabilidad y que presenta considerables correlaciones con el rendimiento cognitivo y los parámetros funcionales (41, 47). Sin embargo, uno de los posibles puntos débiles de esta metodología es que se ha constatado que los informes de los pacientes tienen una menor fiabilidad si los pacientes constituyen la única fuente de información. Este punto débil resulta especialmente problemático en la evaluación de pacientes con esquizofrenia, ya que muchas veces no hay disponible un informador que pueda aportar datos sobre los déficits cognitivos del paciente y cómo éstos afectan a la conducta cotidiana del paciente. Por ejemplo, en un estudio que validó la MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB), el coeficiente de fiabilidad test-retest (ICC) de la SCoRS administrada en el curso de un mes fue elevado cuando las puntuaciones se basaron en un paciente y un informante como fuente de información (ICC = 0,82) (47). Sin embargo, cuando los pacientes eran la única fuente de información, la fiabilidad fue baja (ICC = 0,60). Una serie más extensa de preguntas, como se constató en la Clinical Global Impression of Cognition in Schizophrenia (CGI-CoGS) (42), mejora la fiabilidad de los informes del paciente hasta ICC = 0,80, pero para los pacientes resultan muy agobiantes estas entrevistas más prolongadas, pues se requieren hasta 45 minutos por cada entrevista (47). Sería ideal disponer de un instrumento más breve y menos fatigoso, que no precisara un informante y que pudiera ser completado para la mayoría de los pacientes. Lamentablemente, hasta la fecha no se dispone de un instrumento con estas características. Los estudios futuros deberían centrarse en esta metodología y también determinar si las evaluaciones basadas en la entrevista y las evaluaciones breves de la cognición pueden contribuir a la separación diagnóstica entre esquizofrenia y psicosis afectiva.

Recopilación de la información histórica

A menudo, el criterio del deterioro cognitivo dependerá de una evaluación de la evolución longitudinal del funcionamiento cognitivo del paciente en el contexto de su realidad personal, haciendo necesario que el médico recopile una gran cantidad de información histórica. El planteamiento de que debe evaluarse el contexto del paciente se incluyó para evitar el sobrediagnóstico de la esquizofrenia en in-

dividuos cuyos entornos los priven de la oportunidad de desarrollar habilidades cognitivas. Las personas con muy bajo nivel educativo y socioeconómico pueden presentar un rendimiento muy bajo en las pruebas cognitivas, independientemente del diagnóstico psiquiátrico. En consecuencia, la evaluación del deterioro cognitivo de un paciente debe situar los datos cognitivos en su contexto educativo y socioeconómico (26). En el otro extremo del espectro, algunos pacientes que han demostrado niveles elevados de habilidades cognitivas al principio de sus vidas pueden mostrar un «funcionamiento normal» a pesar de sufrir un declive significativo del elevado nivel de funcionamiento premórbido (30). ¿Cómo podrá el profesional al cargo del diagnóstico determinar la forma en que interactúan factores históricos y demográficos con la enfermedad de un paciente para dar lugar a su actual nivel de funcionamiento cognitivo?

Será importante que los profesionales que establezcan el diagnóstico comprendan la evolución habitual del rendimiento cognitivo en personas con esquizofrenia. Durante la niñez y la adolescencia, los pacientes que finalmente desarrollarán esquizofrenia muestran un rendimiento alrededor de 0,5 DE por debajo del sus congéneres que no desarrollan esquizofrenia (31, 32, 34). Si bien no se dispone de datos suficientes para hacer una estimación definitiva, inmediatamente antes de la instauración de la psicosis los pacientes que están a punto de desarrollar la esquizofrenia muestran un rendimiento cognitivo que se sitúa alrededor de un DE por debajo del de los controles sanos (33, 39). El profesional que realice el diagnóstico debe determinar si se produjo un declive de las funciones cognitivas en relación con el nivel de funcionamiento esperado a partir de antecedentes tales como el nivel educativo de los padres, el rendimiento escolar temprano y el nivel de lectura. También deberá recopilar el historial más completo posible del rendimiento cognitivo de cada paciente, incluyendo una comparación del rendimiento cognitivo actual del paciente con el rendimiento escolar temprano, así como cualquier examen académico o prueba de inteligencia o cognición que se haya realizado durante períodos premórbidos y prodrómicos. Además, debe compararse el nivel de rendimiento cognitivo de un paciente con el de otros miembros de su familia y con el contexto sociocultural, si hay datos disponibles. En muchos casos, la realización de pruebas cognitivas ayudará a esta evaluación. En otros casos, el

nivel de deterioro cognitivo del paciente será obvio y estará en contraste directo con la capacidad cognitiva anterior.

La información longitudinal cognitiva también es importante para distinguir entre el deterioro cognitivo más transitorio propio de los trastornos afectivos y el deterioro cognitivo más estable de la esquizofrenia (10, 17, 18). A diferencia de los trastornos afectivos, cabe prever que los déficits cognitivos en la esquizofrenia estarán presentes a lo largo de los períodos no agudos de la enfermedad. Si bien esta evaluación longitudinal puede ayudar a diferenciar entre esquizofrenia y psicosis afectivas, también puede producir una demora del diagnóstico definitivo en aquellos casos en los que el deterioro cognitivo sólo se da en el contexto de la exacerbación de síntomas.

Aunque inicialmente pueda parecer que esta recopilación de datos históricos y longitudinales supone una mayor carga, si realmente el nivel y la evolución del deterioro cognitivo son cruciales no sólo para el diagnóstico, sino también para el pronóstico y la planificación de tratamiento, es muy probable que esta «sobrecarga inicial» de atención clínica finalmente reduzca la carga clínica, al mejorar la respuesta al tratamiento y el funcionamiento a largo plazo.

CONCLUSIÓN

En resumen, este artículo recomienda considerar la inclusión de un criterio de deterioro cognitivo grave constante en los criterios diagnósticos de la esquizofrenia del DSM y la CIE. Antes de que se acepte esta sugerencia, deberán resolverse varios problemas. Es necesario efectuar investigaciones para determinar: si este tipo de criterio aumentará el «punto de rareza» entre la esquizofrenia y otras entidades diagnósticas, si los médicos son capaces de evaluar la cognición fiablemente con instrumentos de evaluación formales breves o con métodos basados en la entrevista, y si la inclusión de este tipo de criterio mejorará el valor del diagnóstico de la esquizofrenia en cuanto a pronóstico, resultados de tratamiento e identificación de sus determinantes biológicos y genéticos.

Agradecimientos

Este trabajo se basa en un artículo publicado con anterioridad (12), producto de una reunión bajo el lema «*Deconstructing Psychosis*» realizada en la sede

central de la American Psychiatric Association (APA) en Alexandria, Virginia, el 16-17 de febrero de 2006. En aquella reunión, el autor presentó muchas de las ideas analizadas en este artículo, las cuales fueron comentadas formalmente por Wayne Fenton y, de manera informal, por otros participantes en la reunión. Aunque Wayne Fenton aceptara participar en el artículo anterior, no tuvo tiempo de comentar este artículo, debido a su trágica muerte el 2 de septiembre de 2006.

El autor refiere haber recibido subvenciones de investigación de Eli Lilly y Pfizer a través de la Duke University. Asimismo, es propietario de una empresa que entrena y certifica a examinadores cognitivos para ensayos clínicos, es asesor y ha recibido fondos de varios laboratorios farmacéuticos, universidades y organismos gubernamentales para realizar este trabajo. Recibe derechos de autor de la Duke University por las medidas cognitivas desarrolladas en su laboratorio, incluyendo la Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) y el subtest de codificación de símbolos de BACS de la MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB), parte de lo cual se comenta en este artículo. En la actualidad, no se cobran tasas por el uso de la Schizophrenia Cognition Rating Scale (SCoRS), *copyright* de la Duke University, mencionada en este artículo; sin embargo, podrá imponerse una tasa. El autor ha dedicado la mayor parte de su carrera a investigar sobre el deterioro cognitivo en la esquizofrenia. En consecuencia, si se realizan las sugerencias de este artículo, potencialmente podrá beneficiarse académica y económicamente.

La asistencia editorial de este artículo quedó al cargo de Courtney Kennel y Cathy Lefebvre.

World Psychiatry 2008; 7:22-28

Bibliografía

1. Nuechterlein KH, Barch DM, Gold JM et al. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004;72:29-39.
2. Saykin AJ, Shtasel DL, Gur RE et al. Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:124-31.
3. Keefe RSE, Bilder RM, Harvey PD et al. Baseline neurocognitive deficits in the CATIE schizophrenia trial. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:2033-46.

4. Green MF, Kern RS, Braff DL et al. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull* 2000;26:119-36.
5. Bryson G, Bell MD. Initial and final work performance in schizophrenia: cognitive and symptom predictors. *J Nerv Ment Dis* 2003;191:87-92.
6. Harvey PD, Howanitz E, Parrella M et al. Symptoms, cognitive functioning, and adaptive skills in geriatric patients with lifelong schizophrenia: a comparison across treatment sites. *Am J Psychiatry* 1998;155:1080-6.
7. Hyman SE, Fenton WS. Medicine. What are the right targets for psychopharmacology? *Science* 2003;299:350-1.
8. Gold JM. Cognitive deficits as treatment targets in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004;72:21-8.
9. Davidson M, Keefe RSE. Cognitive impairment as a target for pharmacological treatment in schizophrenia. *Schizophr Res* 1995;17:123-9.
10. Buchanan RW, Davis M, Goff D et al. A Summary of the FDA-NIMH-MATRICES workshop on clinical trial designs for neurocognitive drugs for schizophrenia. *Schizophr Bull* 2005;31:5-21.
11. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed., text revision. Washington: American Psychiatric Association, 2000.
12. Keefe RSE, Fenton WS. How should DSMV criteria for schizophrenia include cognitive impairment? *Schizophr Bull* 2007;33:912-20.
13. Carpenter WT. Schizophrenia: diagnostic class or domains of pathology. *Schizophr Bull* 2007;33:203.
14. Kendell R, Jablensky A. Distinguishing between the validity and utility of psychiatric diagnoses. *Am J Psychiatry* 2003;160:4-12.
15. Krabbendam L, Arts B, van Os J et al. Cognitive functioning in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a quantitative review. *Schizophr Res* 2005;80:137-49.
16. Reichenberg A. Unpublished data, 2007.
17. Zakzanis KK, Leach L, Kaplan E. On the nature and pattern of neurocognitive function in major depressive disorders. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1998;11:111-9.
18. van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:41-6.
19. Harvey PD, Docherty NM, Serper MR et al. Cognitive deficits and thought disorder: II. An 8-month followup study. *Schizophr Bull* 1990;16:147-56.
20. Albus M, Hubmann W, Wahlheim C et al. Contrasts in neuropsychological test profile between patients with first-episode schizophrenia and first-episode affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1996;94:87-93.
21. Addington J, Addington D. Neurocognitive and social functioning in schizophrenia: a 2.5 year follow-up study. *Schizophr Res* 2000;44:47-56.
22. Hughes C, Kumari V, Soni W et al. Longitudinal study of symptoms and cognitive function in chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2003;59:137-46.
23. Strauss ME. Relations of symptoms to cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1993;19:215-31.
24. Bilder RM, Goldman RS, Robinson D et al. Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *Am J Psychiatry* 2000;157:549-59.
25. Randolph C. RBANS Manual - Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status. Lutz: PAR, Inc., 1998.
26. Wilk CM, Gold JM, Humber K et al. Brief cognitive assessment in schizophrenia: normative data for the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status. *Schizophr Res* 2004;70:175-86.
27. Bryson GJ, Silverstein ML, Nathan A et al. Differential rate of neuropsychological dysfunction in psychiatric disorders: comparison between the Halstead-Reitan and Luria-Nebraska batteries. *Percept Mot Skills* 1993;76:305-6.
28. Heinrichs RW, Awad AG. Neurocognitive subtypes of chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 1993;9:49-58.
29. Palmer BW, Heaton RK, Paulsen JS et al. Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? *Neuropsychology* 1997;11:437-46.
30. Keefe RS, Eesley CE, Poe MP. Defining a cognitive function decrement in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2005;57:688-91.
31. Cannon TD, van Erp TG, Rosso IM et al. Fetal hypoxia and structural brain abnormalities in schizophrenic patients, their siblings, and controls. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:35-41.
32. Fuller R, Nopoulos P, Arndt S et al. Longitudinal assessment of premorbid cognitive functioning in patients with schizophrenia through examination of standardized scholastic test performance. *Am J Psychiatry* 2002;159:1183-9.
33. Reichenberg A, Weiser M, Rapp MA et al. Elaboration on premorbid intellectual performance in schizophrenia: premorbid intellectual decline and risk for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:1297-304.
34. Davidson M, Reichenberg A, Rabinowitz J et al. Behavioral and intellectual markers for schizophrenia in apparently healthy male adolescents. *Am J Psychiatry* 1999;156:1328-35.
35. Brewer WJ, Wood SJ, McGorry PD et al. Impairment of olfactory identification ability in individuals at ultra-high risk for psychosis who later develop schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160:1790-4.
36. Keefe RSE, 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.
37. Keefe RSE, Sweeney JA, Gu H et al. Effects of olanzapine, quetiapine, and risperidone on neurocognitive function in early psychosis: a randomized, double-blind 52 week comparison. *Am J Psychiatry* 2007;164:1061-71.
38. Brewer WJ, Francey SM, Wood SJ et al. Memory impairments identified in people at ultra-high risk for psychosis who later develop first-episode psychosis. *Am J Psychiatry* 2005;162:71-8.
39. Keefe RSE, Perkins DO, Gu H et al. A longitudinal study of neurocognitive function in individuals at-risk for psychosis. *Schizophr Res* 2006;88:26-35.
40. Bowie CR, Reichenberg A, Patterson TL et al. Determinants of real-world functional performance in schizophrenia subjects: correlations with cognition, function, functional capacity, and symptoms. *Am J Psychiatry* 2006;163:418-25.
41. Keefe RSE, Poe M, Walker TM et al. The Schizophrenia Cognition Rating Scale (SCoRS): interview-based assessment and its relationship to cognition, real-world functioning and functional capacity. *Am J Psychiatry* 2006;163:426-32.
42. Ventura J, Bilder R, Cienfuegos A et al. Interview based measures of cognition in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2006;59:1715.
43. Mortiz S, Ferahli S, Naber D. Memory and attention performance in psychiatric patients: lack of correspondence between clinician-rated and patient-rated functioning with neuropsychological test results. *J Int Neuropsychol Soc* (in press).
44. van den Bosch RJ, Rombouts RP. Causal mechanisms of subjective cognitive dysfunction in schizophrenic and depressed patients. *J Nerv Ment Dis* 1998;186:364-8.
45. Harvey PD, Serper MR, White L et al. The convergence of neuropsychological testing and clinical ratings of cognitive impairment in patients with schizophrenia. *Compr Psychiatry* 2001;42:306-13.
46. Stip E, Caron J, Renaud S et al. Exploring cognitive complaints in schizophrenia: the subjective scale to investigate cognition in schizophrenia. *Compr Psychiatry* 2003;44:331-40.
47. 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* (in press).

48. Spitzer RL. Values and assumptions in the development of DSM-III and DSM-III-R: an insider's perspective and a belated response to Sadler, Hulgus, and Agich's "On values in recent American psychiatric classification". *J Nerv Ment Dis* 2001;189:351-9.
49. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neuro-cognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 1998;12:426-45.

Déficits cognitivos en la esquizofrenia: a corto plazo y a largo plazo

JOHN M. KANE, TODD LENCZ

Department of Psychiatry, Zucker Hillside Hospital, Glen Oaks, NY; Center for Translational Psychiatry, Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset, NY; Department of Psychiatry AD Behavioral Sciences, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY, USA

Richard Keefe plantea de forma convincente la inclusión del deterioro cognitivo en los criterios diagnósticos de la esquizofrenia. Desde una perspectiva clínica y fisiopatológica, existen pocas dudas en cuanto a que los déficits cognitivos constituyen un componente central de la enfermedad (1). Desde la perspectiva nosológica (2), coincidimos en que la inclusión de un criterio cognitivo puede mejorar tanto la validez diagnóstica como la utilidad clínica en relación con los estándares actuales. Sin embargo, también sugerimos que este tipo de mejoras debe equilibrarse con las consecuencias que este tipo de cambio puede tener a largo plazo.

Quizá el argumento más convincente para la inclusión es el hallazgo, adecuadamente verificado, de una fuerte correlación entre las capacidades cognitivas y los parámetros funcionales (3). El hecho de que esta relación no sólo se verifica concurrentemente sino también de forma longitudinal tiene una enorme significación clínica. Por ejemplo, en un estudio de pacientes con primer episodio en el Zucker Hillside Hospital, la capacidad cognitiva global fue la única variable basal que pudo predecir el funcionamiento social/laboral y la remisión de síntomas a lo largo de los cinco años posteriores (4). Únicamente un reducido porcentaje (14%) de pacientes alcanzó con éxito un período de dos años de recuperación en ambos dominios, y el rendimiento cognitivo global fue, con mucho, el factor de predicción más fuerte ($p < 0,0001$). Incluso en la fase prodrómica, antes de la instauración de la psicosis manifiesta, el déficit cognitivo predijo significativamente el diagnóstico posterior (5). Al definir la validez diagnóstica, Goodwin y Guze establecieron que «el diagnóstico es pronóstico» (6); aplicando este concepto a la esquizofrenia, Robins y Guze declararon que «una esquizofrenia de buen pronóstico no es una esquizofrenia leve, sino una enfermedad diferente» (7). Su-

poniendo que este modelo de esquizofrenia sea correcto, el requisito de un deterioro cognitivo mejoraría la validez diagnóstica de esta entidad.

Debido a la utilidad clínica, la introducción del déficit cognitivo en el DSM-V iniciaría un proceso muy necesario de formación clínica y actualización de las prácticas de evaluación psiquiátrica estándar. La significativa relación entre déficits cognitivos en la esquizofrenia y gastos del sector público (8) aporta un gran incentivo económico al desarrollo de tratamientos para déficits cognitivos. En EE.UU., los organismos gubernamentales, como la Food and Drug Administration (FDA) y el National Institute of Mental Health (NIMH), han dado su apoyo al desarrollo de nuevos planteamientos farmacéuticos destinados a mejorar la cognición como parámetro primario (9, 10). En respuesta a ello, la industria está desarrollando una serie de posibles moléculas nootrópicas, basadas en una amplia variedad de mecanismos (11). Así, en un futuro no demasiado lejano, los médicos necesitarán mecanismos formales a través de los cuales asignar determinados pacientes a un tratamiento con esos nuevos fármacos y supervisar su progreso.

Sin embargo, por varios motivos, el impacto inmediato de agregar un criterio cognitivo puede ser escaso, a no ser que dé lugar a una reevaluación más completa de las prácticas diagnósticas, clínicas y de investigación. En primer lugar, considerando la clara vinculación entre déficits cognitivos y trastorno funcional, es probable que el actual criterio «B» del DSM-IV capte la mayor parte del territorio que se identificaría mediante el criterio de deterioro cognitivo propuesto. En segundo lugar, mientras que los déficits cognitivos en la esquizofrenia son profundos (1-2 DE por debajo de la normalidad), las diferencias cognitivas entre la esquizofrenia y los trastornos afectivos son sutiles (0,5 DE) y se producen en relación con el estado, con lo que es improbable que se potencie considerablemente «el punto de rareza» entre las dos clases de enfermedad.

Además, la evolución a menudo gradual del declive cognitivo, que puede comenzar mucho antes de la manifestación de los síntomas, complica el diagnóstico propuesto «de un declive significativo de los niveles premórbidos». Como ha apun-

tado Keefe, es posible que los déficits se inicien en la primera infancia (~0,5 DE) y progresen lentamente, pasando por un período prodrómico en la adolescencia (~0,5 DE adicionales), con un declive adicional precipitado (también de ~0,5 DE) alrededor del momento de la instauración de la psicosis. Hemos observado esta progresión modal en dos estudios independientes. En un estudio de seguimiento retrospectivo de los registros escolares obtenidos en pacientes con un primer episodio de esquizofrenia, se observó un déficit de grado I al comienzo de la escuela primaria, que fue aumentando a un déficit de grado II en la escuela secundaria (12). Por separado, hemos observado que los pacientes en etapa prodrómica de una psicosis del espectro de la esquizofrenia mostraban, en promedio, trastornos cognitivos de alrededor de 1 DE, presentando la mitad de ellos un declive de los niveles anteriores (5).

En conjunto, los indicios mencionados (y los revisados por Keefe) sugieren que los déficits cognitivos en la esquizofrenia representan más un fenómeno dimensional que un umbral absoluto. Este concepto también coincide con recientes hallazgos genéticos, en los que se apunta claramente a un modelo poligénico, según el cual múltiples genes de escaso efecto contribuyen individualmente a la predisposición a la enfermedad a través de múltiples procesos fisiopatológicos (13). Por ejemplo, recientes datos sugieren que una variante en DTNBP1 (disbindina), que eleva ligeramente el riesgo de esquizofrenia, también se asocia a la gravedad de los síntomas negativos y a los déficits cognitivos generalizados (14-16). Al mismo tiempo, las variantes en DISC1 se asocian a delirios de persecución y déficits específicos en la memoria de trabajo (17, 18).

Por ello, sugerimos que la propuesta de Keefe se considere en el contexto de las recientes sugerencias de un enfoque dimensional de los sistemas diagnósticos (19) y de la práctica clínica (20). Para las posteriores investigaciones debería ser prioritario el desarrollo de una evaluación abreviada del grado de deterioro cognitivo, idónea para su aplicación en clínica, con el ajuste apropiado según la edad, la situación socioeconómica y la historia anterior. Asimismo, el enfoque dimensional puede mitigar cualquier complicación médica, legal o ética que pudiera producirse por una categorización del deterioro cognitivo basado en criterios. En un sistema categorial, el hallazgo de diagnóstico de «deterioro cognitivo» podría ser malinterpretado por los tribunales u otras entidades legales, dando lugar a una posible

confusión en cuanto a temas de competencia o a una paradójica negación de determinadas oportunidades educativas o laborales. En general, pensamos que la propuesta de Keefe probablemente conduzca a mejorar el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento incluso en el contexto de los actuales estándares diagnósticos. A más largo plazo, la investigación actual puede desembocar en cambios más fundamentales del sistema diagnóstico, aunque debe tenerse en cuenta la posibilidad de que se produzcan consecuencias no previstas.

Bibliografía

1. Heinrichs RW. The primacy of cognition in schizophrenia. *Am Psychol* 2005;60:229-42.
2. Kendell R, Jablensky A. Distinguishing between the validity and utility of psychiatric diagnoses. *Am J Psychiatry* 2003;160:4-12.
3. Green MF, Kern RS, Braff DL et al. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull* 2000;26:119-36.
4. Robinson DG, Woerner MG, McMeniman M et al. Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161:473-9.
5. Lencz T, Smith CW, McLaughlin D et al. Generalized and specific neurocognitive deficits in prodromal schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2006;59:863-71.
6. Goodwin DW, Guze SB. *Psychiatric diagnosis*. New York: Oxford University Press, 1974.
7. Robins E, Guze SB. Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: its application to schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1970;126:983-7.
8. Patel A, Everitt B, Knapp M et al. Schizophrenia patients with cognitive deficits: factors associated with costs. *Schizophr Bull* 2006;32:776-85.
9. Stover EL, Brady L, Marder SR. New paradigms for treatment development. *Schizophr Bull* 2007;33:1093-9.
10. Buchanan RW, Davis M, Goff D et al. A summary of the FDA-NIMH-MATRICES workshop on clinical trial design for neurocognitive drugs for schizophrenia. *Schizophr Bull* 2005;31:5-19.
11. Gray JA, Roth BL. Molecular targets for treating cognitive dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2007;33:1100-19.
12. Bilder RM, Reiter G, Bates J et al. Cognitive development in schizophrenia: followback from the first episode. *J Clin Exp Neuropsychol* 2006;28:270-82.
13. Kendler KS. Reflections on the rela-

tionship between psychiatric genetics and psychiatric nosology. *Am J Psychiatry* 2006;163:1138-46.

14. Funke B, Finn CT, Plocik AM et al. Association of the DTNBP1 locus with schizophrenia in a U.S. population. *Am J Hum Genet* 2004;75:891-8.
15. DeRosse P, Funke B, Burdick KE et al. Dysbindin genotype and negative symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2006;163:532-4.
16. Burdick KE, Lencz T, Funke B et al. Genetic variation in DTNBP1 influences general cognitive ability. *Hum Mol Genet* 2006;15:1563-8.
17. DeRosse P, Hodgkinson CA, Lencz T et al. Disrupted in schizophrenia 1 ge-

notype and positive symptoms in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2007;61:1208-10.

18. Burdick KE, Hodgkinson CA, Szeszko PR et al. DISC1 and neurocognitive function in schizophrenia. *Neuroreport* 2005;16:1399-402.
19. Craddock N, Owen MJ. Rethinking psychosis: the disadvantages of a dichotomous classification now outweigh the advantages. *World Psychiatry* 2007;6:20-7.
20. Leucht S, Kane JM. Measurement-based psychiatry: definitions of response, remission, stability, and relapse in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1813-4.

Cognición y diagnóstico diferencial de la esquizofrenia

PHILIP D. HARVEY

Emory University School of Medicine, Woodruff Memorial Building, 101 Woodruff Circle, Suite 4000, Atlanta, GA 30032, USA

Coincido con Richard Keefe en cuanto a todos los datos que presenta. Opino que el deterioro cognitivo constituye un síntoma cardinal de la esquizofrenia, similar al concepto de Bleuler de los síntomas fundamentales. También coincido en que se requieren más trabajos antes de poder añadir el deterioro cognitivo a los criterios diagnósticos de la esquizofrenia. Keefe realiza una excelente labor al comentar los temas asociados a la evaluación. Sin embargo, también se trata de mejorar los criterios diagnósticos, con el objetivo de identificar más grupos homogéneos que sean claramente separables (es decir, disponer de un «punto de rareza» evidente) de otros grupos. Una de las repercusiones de la aceptación de una taxonomía monotética de Bleuler es que la presunción sea: «todos los pacientes con esquizofrenia presentan déficits cognitivos, por lo que los pacientes con déficits cognitivos tienen esquizofrenia». Esto puede ser una declaración no corroborable a la vista de los indicios actualmente disponibles en este campo. En este comentario, me ceñiré estrictamente a las implicaciones, para la precisión de la clasificación, de la

incorporación del deterioro cognitivo como criterio diagnóstico.

¿Acaso los actuales criterios diagnósticos no captan ya a un grupo con una prevalencia del 100% de déficits cognitivos? En caso afirmativo, ¿qué es lo que se añadiría al incluir la cognición como criterio diagnóstico? Tal como demuestra claramente Keefe, los actuales criterios diagnósticos ya captan un grupo de pacientes que presentan el deterioro cognitivo descrito. No resulta evidente si se obtendría información o precisión diagnóstica adicionales al exigir la evaluación de una característica de la enfermedad que ya se encuentra presente en todos los casos. De hecho, este requisito tiene la capacidad de *reducir* la fiabilidad del proceso diagnóstico (y, en consecuencia, limitar su potencial validez). Con el requisito de una mayor evaluación del deterioro cognitivo se incrementaría claramente la concienciación, lo cual podría tener un impacto positivo, aunque también podría reducir el actual nivel de fiabilidad diagnóstica. El balance entre estos dos parámetros es tema de posteriores consideraciones.

¿En qué medida aumentarían la sensibilidad y la especificidad diagnósticas si se añadiera el deterioro cognitivo? Ésta también es una pregunta especialmente importante. La validez y la especificidad de los diagnósticos incluyen al menos dos importantes atributos: la utilidad de los elementos de los criterios diagnósticos

para identificar las características de la enfermedad que permiten separar las personas con esa enfermedad de las personas sanas y la utilidad de los elementos de los criterios diagnósticos para distinguir entre personas con esa enfermedad y personas con otras enfermedades.

Keefe muestra con bastante claridad la considerable diferencia entre el grupo de pacientes esquizofrénicos y los individuos sanos de comparación en cuanto al deterioro cognitivo. Si las medias de grupo de una variable de interés se encuentran a 2 DE entre sí esto implica que la distribución del peor funcionamiento y la distribución del mejor funcionamiento se solaparían a un nivel del 17%, lo que es un nivel bastante aceptable de error en la clasificación. Zakzanis *et al.* (1) abordan este problema: utilizan el criterio de que una desviación del rendimiento normal asociada a un solapamiento similar de la muestra debe aportar un indicio idóneo de una verdadera diferencia «sindrómica». A partir de estos criterios, los datos de la Repeatable Battery for Assessment of Neuropsychological Status (RBANS), mencionados por Keefe, ofrecen indicios claros de que el rendimiento neuropsicológico es un síndrome idóneo cuando se comparan pacientes con muestras de controles sanos.

Las más pequeñas diferencias en el rendimiento neuropsicológico entre diferentes muestras de pacientes constituyen un problema mucho más complicado. Para examinar directamente este caso, consideraremos los datos del proyecto Suffolk County Mental Health (2), revisado por Keefe. En esta serie de datos, los individuos con esquizofrenia muestran una puntuación media de déficit de 1,4 (DE = 0,9) (midiendo el deterioro global de la función cognitiva), mientras que los pacientes bipolares presentaron una puntuación media de déficit de 0,8 (DE = 0,8). Esto significa que el tamaño de efecto de la diferencia global en los déficits cognitivos entre las medias de grupo fue de 0,66 ([1,4-0,8]/[0,9]). Esta diferencia posee una gran significación estadística: $p < 0,0001$. A su vez, esto también significa que alrededor del 33% de los casos con trastorno bipolar puntúa dentro de las 2 DE de la media de la esquizofrenia, y viceversa, dando lugar a un solapamiento sustancial en las muestras y a la probabilidad de una clasificación errónea de los casos, si ésta se basa exclusivamente en el rendimiento neuropsicológico.

Es completamente cierto que los pacientes con trastornos afectivos generalmente suelen presentar un mayor trastorno cuando experimentan síntomas que cuando están eutímicos. Sin embargo,

existen varios aspectos que complican esta situación. En primer lugar, para realizar un verdadero diagnóstico diferencial de la esquizofrenia frente al trastorno afectivo, el paciente con alteraciones afectivas debería ser evaluado mientras está eutímico. Esto puede reducir la validez de la evaluación, ya que los períodos eutímicos pueden ser más raros en personas con trastorno bipolar de lo que se pensaba con anterioridad. Los estudios de seguimiento han sugerido que las personas con trastorno bipolar pasan más del 50% de su tiempo *entre* episodios identificados experimentando síntomas (3-5). Por ello, si bien los períodos asintomáticos se asocian a una reducción del trastorno neuropsicológico, estos períodos pueden ser poco comunes, y el estado afectivo modal de alguien con trastorno bipolar puede no ser eutímico.

En segundo lugar, los datos recientes han demostrado que la discapacidad en el trastorno bipolar es mucho más prevalente y grave de lo que sugeriría la tradición clínica. Por ejemplo, las tasas de recuperación funcional (definidas sólo como retorno al funcionamiento premórbido), en casos de primer episodio de trastorno bipolar que experimentan un período de remisión sintomática, sólo son de alrededor del 40% durante un período de seguimiento de tres años (6), en comparación con menos del 20% en pacientes similares con esquizofrenia (7). Esto sugeriría que existe discapacidad en la mayoría de los casos de trastorno bipolar, al igual que en la mayor parte de los casos con esquizofrenia. Por ejemplo, la tasa de matrimonio en personas con trastorno bipolar sólo es de alrededor del 25% (8); a lo largo de los estudios, el 20-60% de los casos presenta deterioro en la capacidad de vivir de forma independiente (9); las tasas de desempleo son de alrededor del 60% (10). Estas cifras son ligeramente mejores que las registradas en personas con esquizofrenia (11), aunque reflejan una clara discapacidad funcional. Sin embargo, no se han efectuado estudios que midieran directamente la correlación entre deterioro cognitivo y déficits funcionales.

En conclusión, se observa deterioro cognitivo en prácticamente todos los pacientes con esquizofrenia diagnosticados con los criterios actuales. Este deterioro separa claramente a estos pacientes de las personas sanas, pero existe un solapamiento considerable con la distribución del deterioro en otros trastornos, especialmente, el trastorno bipolar. Este último presenta algunos aspectos de discapacidad y deterioro cognitivo que también se observan en la esquizofrenia, si bien en

los estudios con personas con trastorno bipolar no se han efectuado evaluaciones con el grado de sofisticación y el detalle empleados en la evaluación de personas con esquizofrenia.

En mi opinión, el único argumento en contra de la inclusión del deterioro cognitivo como elemento de los criterios diagnósticos de la esquizofrenia es que los actuales criterios ya lo engloban. La adición del deterioro cognitivo puede reducir la fiabilidad de la evaluación, al añadir falsos negativos, aunque esto sigue siendo aceptable si el resultado global es un aumento de la conciencia acerca del deterioro cognitivo. También es probable que el deterioro cognitivo sea viable como criterio diagnóstico en el trastorno bipolar, del mismo modo que lo es para la esquizofrenia, pero el grado de desarrollo de las investigaciones sobre el trastorno bipolar es mucho menor. Es evidente que es necesario realizar más investigaciones sobre la pertinencia funcional del deterioro cognitivo en las enfermedades psiquiátricas.

Bibliografía

1. Zakzanis KK, Leach L, Kaplan E. Neuropsychological differential diagnosis. Lisse: Swets & Zeitlinger, 1999.
2. Reichenberg A. Unpublished data, 2007.
3. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59: 530-7.
4. Post RM, Denicoff KD, Leverich GS et al. Morbidity of 258 bipolar outpatients followed for one year with daily prospective ratings on the NIMH Life Chart method. *J Clin Psychiatry* 2003;64:680-90.
5. Joffe RT, MacQueen GM, Marriott M et al. A prospective, longitudinal study of percentage of time spent ill in patients with bipolar I or II disorders. *Bipolar Disord* 2004;6:62-6.
6. Tohen M, Zarate CA, Hennen J et al. The McLean-Harvard first-episode mania study: prediction of recovery and first recurrence. *Am J Psychiatry* 2003; 160:2099-107.
7. Robinson DG, Woerner MG, McMeniman M et al. Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiat* 2004;161:473-9.
8. Abood Z, Sharkey A, Webb M et al. Are patients with bipolar affective disorder socially disadvantaged? A comparison with a control group. *Bipolar Disord* 2002;4:243-8.
9. Tohen M, Wateraux CM, Tsuang MT. Outcome in mania. A 4-year prospec-

- tive follow-up of 75 patients utilizing survival analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:1106-11.
10. Kupfer DJ, Frank E, Grochocinski VJ et al. Demographic and clinical charac-

- teristics of individuals in a bipolar disorder case registry. *J Clin Psychiatry* 2002;63:120-5.
11. Wiersma D, Wanderling J, Dragomir-
recka E et al. Social disability in schi-

zophrenia: its development and prediction over 15 years in incidence cohorts in six European centres. *Psychol Med* 2000;30:1155-67.

¿El deterioro cognitivo en la esquizofrenia está preparado para constituir un criterio esencial del diagnóstico?

JAMES M. GOLD

Maryland Psychiatric Research Center, University of Maryland School of Medicine, P.O. Box 21247, Baltimore, MD 21228, USA

El planteamiento de que el deterioro cognitivo pueda convertirse en uno de los criterios diagnósticos formales de la esquizofrenia refleja la amplia aceptación de que el rendimiento cognitivo ofrece una importante señal sobre la integridad de la función cortical en la esquizofrenia. Además, el hecho de que el deterioro cognitivo posee una fuerte relación con la discapacidad funcional sugiere que la inclusión de un criterio de deterioro cognitivo puede centrar la atención clínica en la reducción de la discapacidad, el principal reto terapéutico de la enfermedad (1). Como ha destacado Richard Keefe, el criterio de deterioro cognitivo puede servir para rediseñar los límites diagnósticos y establecer mejor el «punto de rareza» entre esquizofrenia y trastorno bipolar. Este tipo de redefinición puede dar lugar a fenotipos clínicos más homogéneos, facilitando posiblemente las investigaciones genéticas y los estudios sobre tratamientos. Sin embargo, existen aspectos prácticos, estadísticos y teóricos que deben ser considerados antes de adoptar un paso tan drástico.

Para que el criterio del deterioro cognitivo sirva al objetivo de reducir la heterogeneidad clínica, debería ser obligatorio: sólo podría efectuarse el diagnóstico de esquizofrenia si el paciente cumpliera este criterio. Por ello, debería disponerse de métodos de evaluación validados diseñados para ofrecer los datos necesarios para tomar una decisión a favor o en contra de la presencia de un deterioro cognitivo, y sería necesario que se pudiera aplicar en cualquier situación clínica, país o cultura. No se dispone de una herramienta de evaluación de este tipo, y—dado

el esfuerzo que constituiría su desarrollo—es razonable pensar que no podrá disponerse de ella en un futuro previsible. Por lo tanto, en términos prácticos, parece casi seguro que la magnitud del obstáculo representado por la falta de ese instrumento eliminará efectivamente la posibilidad de que se introduzca un criterio de deterioro cognitivo en cualquier clasificación diagnóstica internacional a corto plazo.

Sin embargo, es posible continuar planteándose si un criterio cognitivo ayudaría a establecer un «punto de rareza» útil en pacientes enfermos. ¿Cuál es el indicio de que el deterioro cognitivo es sensible y específico cuando se comparan pacientes con esquizofrenia (en función de los criterios del DSM-IV) con controles sanos? Consideremos los datos de la Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) publicados por Wilk *et al.* (2), que incluyó a 575 pacientes con esquizofrenia que fueron comparados con la muestra de estandarización de controles sanos de la RBANS. La puntuación estándar media del paciente (= 70) se redujo en dos desviaciones estándar (DE) completas por debajo de la normalidad, un grado de trastorno que excede las expectativas establecidas por varios metaanálisis (3, 4). En este grupo inusualmente alterado, si se aplica una puntuación límite de 85 (1 DE por debajo de la normalidad) para definir la alteración, se podría identificar correctamente al 80% de los pacientes como deteriorado, pero se diagnosticaría erróneamente al 16% de los individuos de comparación como esquizofrénicos (utilizando únicamente el criterio de cognición). Al utilizar una puntuación límite de 2 DE, la tasa de diagnóstico erróneo (falsos positivos) se reduciría al 2%, pero la tasa de verdaderos positivos caería en un 50%: la mitad justa de los pacientes no cumple el criterio. En este contexto, el

riesgo de falsos positivos carece relativamente de importancia: una persona sana no tiene ningún otro síntoma de esquizofrenia, por lo que un falso positivo según el criterio cognitivo no tiene consecuencias prácticas. Sin embargo, el problema del falso negativo posee importantes implicaciones: en relación con los controles, el límite de 1 DE pasa por alto el 20% de los pacientes, mientras que con el de 2 DE, este porcentaje asciende al 50%. Podría argumentarse que no se trata de «falsos negativos», sino que son pacientes con una forma de la enfermedad que no incluye un deterioro cognitivo acusado, es decir, no padecen la forma recién definida de esquizofrenia. Por ello, el uso de un criterio de deterioro cognitivo da lugar a un rediseño drástico de los límites diagnósticos, tal vez uno que precise la reclasificación del 20-50% de los pacientes con esquizofrenia según el DSM-IV, en función del valor límite empleado.

El problema es incluso más pronunciado cuando han de separarse pacientes bipolares y pacientes esquizofrénicos. Para ilustrar esto, supongamos que los pacientes bipolares presentan la «mitad» del deterioro de los pacientes esquizofrénicos (se dispone de datos RBANS que documentan que ésta es una estimación razonable [5]). El uso de un valor límite de 1 DE daría lugar a un diagnóstico de esquizofrenia en una proporción considerable de pacientes bipolares, mientras que la aplicación de un valor límite de 2 DE seguiría captando una minoría significativa de pacientes bipolares, pero al precio de una tasa de falsos negativos del 50% para los pacientes con esquizofrenia según el DSM-IV. En resumen más que definir puntos de rareza claros, el uso de un criterio de cognición rediseñaría significativamente el mapa diagnóstico.

En vista de estos problemas, ¿cuál sería el beneficio de la inclusión de un criterio de cognición? Una respuesta es que,

de este modo, los médicos considerarían los trastornos cognitivos como una diana terapéutica, lo que incitaría al desarrollo de fármacos. Si bien el criterio de cognición puede fomentar la concienciación clínica, no podrá modificar la atención clínica en un futuro previsible, dada la falta de tratamientos disponibles. Además, existe un enorme interés por parte de la industria en el desarrollo de potenciadores cognitivos, ya que el mercado para este tipo de compuestos es vasto: casi cada paciente con esquizofrenia. ¿Es que el criterio de cognición daría lugar a fenotipos clínicos más homogéneos, favoreciendo así la investigación de vías biológicas y factores de riesgo genético de la esquizofrenia? Se trata de un beneficio potencial que podría investigarse en las series de datos existentes, en las que se han obtenido medidas cognitivas conjun-

tamente con otras medidas biológicas o evaluaciones de tratamientos. El interrogante central es si la señal de «esquizofrenia» aumenta cuando las muestras están limitadas a individuos que muestran diferentes grados de deterioro cognitivo. Se precisaría este tipo de datos de apoyo para justificar el esfuerzo necesario para superar los obstáculos de medición y los retos de implementación al añadir el criterio de deterioro cognitivo al DSM.

Bibliografía

1. Green MF, Kern RS, Braff DL et al. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull* 2000;26:119-36.
2. Wilk CM, Gold JM, Humber K et al. Brief cognitive assessment in schizophrenia: normative data for the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status. *Schizophr Res* 2004;70:175-86.
3. 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.
4. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 1998;12:426-45.
5. Dickerson F, Boronow JJ, Stallings C et al. Cognitive functioning in schizophrenia and bipolar disorder: comparison of performance on the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status. *Psychiatry Res* 2004;129:45-53.

Reflexiones sobre la inclusión del deterioro cognitivo en los criterios diagnósticos de la esquizofrenia

MICHAEL DAVIDSON

Department of Psychiatry, Sackler School of Medicine, University of Tel Aviv, Israel

Richard Keefe describe los motivos por los cuales debe incluirse el deterioro cognitivo como uno de los criterios diagnósticos de la esquizofrenia en los futuros manuales diagnósticos (DSM-V y CIE-11). En primer lugar, argumenta de forma convincente que el deterioro cognitivo tiene un importante impacto en la vida de *casi todos* los individuos que cumplen los criterios del DSM-IV y la CIE-10 de esquizofrenia. Recuerda al lector que incluso los pacientes que vuelven a alcanzar puntuaciones psicométricas normales o casi normales pueden seguir teniendo déficit cognitivos, en comparación con su potencial previsible a partir de la inteligencia de sus padres y su contexto socioeconómico. A continuación, presenta las ventajas y los obstáculos asociados al hecho de añadir el deterioro cognitivo a los futuros criterios diagnósticos, y sugiere posibles soluciones.

La primera ventaja que apunta Keefe es la ayuda para definir un «punto de raza» entre la esquizofrenia y otras enti-

dades diagnósticas, y así reducir el solapamiento diagnóstico. La segunda ventaja es que incentiva a las comunidades médicas, académicas, normativas y farmacéuticas a desarrollar tratamientos dirigidos al deterioro cognitivo. Como principal obstáculo identifica la falta de instrumentos de evaluación que, por un lado, sean breves y sencillos y, por otro, suficientemente detallados y completos para captar la información evolutiva y actual de forma válida y fiable. Expresa su preocupación en cuanto a que los médicos no psicólogos, no sensibilizados ni formados en la evaluación de la cognición, estén dispuestos a «restar» al ya limitado tiempo de la consulta médico-paciente el necesario para dichas evaluaciones. Se sabe que, incluso en las escalas más completas, una gran parte de la varianza se debe únicamente a unos pocos ítems; por ello, como solución, Keefe aboga por el uso de escalas breves que los médicos puedan aprender y aplicar rápidamente.

Con acierto, Keefe destaca que el deterioro cognitivo en la esquizofrenia difiere del deterioro cognitivo en los trastornos afectivos, los cuales constituyen el principal grupo con el que se produce solapamiento diagnóstico, en cuanto a prevalen-

cia, gravedad y curso. Sin embargo, las diferencias no son grandes ni constantes, por lo que no está claro en qué medida la inclusión del deterioro cognitivo como criterio reduciría el solapamiento diagnóstico. Además, se observan déficits cognitivos en casi todas las categorías diagnósticas psiquiátricas, algunas de las cuales se solapan con la esquizofrenia en otras manifestaciones que no involucran al deterioro cognitivo (p. ej., graves trastornos de la personalidad, abuso de sustancias, trastorno obsesivo-compulsivo). Además, existe un considerable solapamiento entre esquizofrenia con deterioro cognitivo grave y retraso mental leve con ideación inusual, y la inclusión del deterioro cognitivo como criterio de la esquizofrenia sólo puede favorecer este solapamiento.

No cabe duda de que la inclusión del deterioro cognitivo como criterio diagnóstico incrementaría la conciencia y atraería la atención de todos los implicados. Que ello vaya a acelerar el desarrollo de tratamientos dirigidos a los déficits cognitivos es menos seguro. El aumento de la conciencia ayudaría a derivar presupuestos y otros recursos para programas de formación y rehabilitación cen-

trados en el deterioro cognitivo. Como las actividades de formación y rehabilitación tienen un efecto incremental y acumulativo, mayores presupuestos y recursos pueden beneficiar a la cognición. Sin embargo, el desarrollo de una intervención terapéutica destinada al deterioro cognitivo es más una labor que depende más de los avances conceptuales que del incremento en la asignación de fondos.

El deterioro cognitivo en la esquizofrenia puede tener más en común con el deterioro cognitivo observado en la mayoría de los restantes trastornos mentales que con la psicosis esquizofrénica *per se* (1, 2). Los atributos cognitivos y la predisposición a la psicosis son, en parte, rasgos heredados en los pacientes esquizofrénicos. Sin embargo, aún no se tiene la certeza de que estos rasgos coseguren y sigan vías fisiopatológicas comunes. La falta de correlación entre la gravedad del deterioro cognitivo y la psicosis y el hecho de que el deterioro cognitivo se presente antes de la psicosis y persista después de ésta respaldan la hipótesis de que estos dos factores son independientes. Por ello, conceptualmente, constituiría el mismo avance reducir el deterioro cognitivo en un paciente con esquizofrenia y mejorar el funcionamiento cognitivo de cualquier individuo, sano o con enfermedad mental, cuyo rendimiento se sitúe 1,5-2,5 DE por debajo de la normalidad o del rendimiento esperado. Esta importante labor científica apenas podría beneficiarse de la inclusión del deterioro cognitivo como criterio de la esquizofrenia.

No estaría demasiado preocupado en cuanto a la predisposición de algunos profesionales que tratan la esquizofrenia (psiquiatras, enfermeras, trabajadores sociales y otros) a aprender y a dedicar tiempo a la evaluación de la cognición. Los implacables esfuerzos de investigadores como Keefe y otros durante los últimos 15 años ya han logrado sensibilizar a los médicos respecto al tema del deterioro cognitivo en pacientes con esquizofrenia. Una vez convencidos de los beneficios de su diagnóstico y del potencial de su tratamiento, probablemente reajustarán sus prioridades e incorporarán la evaluación cognitiva en la consulta clínica.

A pesar de las mencionadas reservas, espero que se acepte la sugerencia de Richard Keefe de incluir el deterioro cognitivo como criterio de la esquizofrenia. Sería deficiente cualquier clasificación diagnóstica que dejara de lado un aspecto que es tan prevalente en los individuos afectados y tan central en sus vidas cotidianas.

Bibliografía

1. Weiser M, Reichenberg A, Rabinowitz J et al. Cognitive performance of male adolescents is lower than controls across psychiatric disorders: a population-based study. *Acta Psychiatr Scand* 2004;110:471-5.

2. David AS, Zammit S, Lewis G et al. Impairments in cognition across the spectrum of psychiatric disorders: evidence from a Swedish conscript cohort. Presented at the International Conference on Schizophrenia Research, Savannah, April 2005.

Dominios de la disfunción en la esquizofrenia: implicaciones para el diagnóstico

CAROL A. TAMMINGA

Translational Neuroscience Research in Esquizofrenia, University of Texas South Western Medical Center, Dallas, TX 75390-2127, USA

La psiquiatría adolece de indicadores moleculares y celulares para sus enfermedades. No dispone de «medidas» de diagnóstico (del tipo del hematocrito o la glucemia), por lo que faltan los marcadores biológicos de los procesos fisiopatológicos, que son cruciales para el control moderno de las enfermedades. Aunque el conocimiento de los mecanismos cerebrales básicos todavía es incompleto, persisten las expectativas de una fisiopatología molecular y celular en las enfermedades psiquiátricas. Hasta que pueda alcanzarse este objetivo, es necesario ser a la vez inteligentes e intuitivos a la hora de utilizar los conceptos fenomenológicos y farmacológicos actuales para fundamentar un diagnóstico exacto. Desde esta perspectiva y a partir del grado de desarrollo actual de los conocimientos sobre la enfermedad y su formulación, queda corroborada la propuesta planteada por Richard Keefe, de incluir la disfunción cognitiva en los criterios diagnósticos de la esquizofrenia. Además de su argumento de que la cognición añade un «punto de rareza» al diagnóstico de la esquizofrenia, también es cierto que la enmienda del diagnóstico para incluir la disfunción cognitiva mejora la precisión del diagnóstico, lo que puede servir de base para proponer una explicación fisiopatológica y un nuevo tratamiento.

Resulta útil considerar qué se puede hacer para estructurar los datos clínicos de modo tal que se avance en la comprensión molecular de la esquizofrenia. Hyman y

Fenton sugieren que se utilice «una diana clínica, un complejo bien definido de estado de riesgo, enfermedad y síntomas al que esté destinado el tratamiento [...] y que pueda controlarse para comprobar si los fármacos son eficaces» (1). Bajo la dirección del National Institute of Mental Health, en este campo se empezó a hacer exactamente esto, observando cuidadosamente la fenomenología de la esquizofrenia para encontrar los puntos de distinción entre los dominios sintomáticos. El análisis de una amplia serie de datos clínicos demostró la correlación entre grupos de tipos de síntomas a lo largo de la evolución clínica de la enfermedad, organizados en «dominios» de disfunción, específicamente, la cognición, la psicosis, los síntomas negativos y la afectividad. Se ha evidenciado la independencia de estos dominios con respecto a los tratamientos disponibles, en especial para la psicosis y la cognición. Los antipsicóticos mejoran la psicosis, pero no tratan la disfunción cognitiva; la farmacología de la disfunción cognitiva se basa en estudios animales y corrobora la actividad de fármacos muy distintos de los antipsicóticos, como los agonistas de la dopamina, los colinérgicos (nicotínicos y muscarínicos) y los fármacos glutamatérgicos (2). En consecuencia, la diferenciación entre el proceso de la psicosis y el desarrollo de la disfunción cognitiva puede brindar claridad a la comprensión de los procesos fisiopatológicos.

¿Cuáles son los dominios de la disfunción en la esquizofrenia? Los dominios más frecuentemente mencionados son los síntomas positivos (alucinaciones, delirios y trastornos del pensamiento), disfunción cognitiva (atención, memoria de trabajo y funciones de memoria episódica, y

velocidad de procesamiento) y síntomas negativos (falta de pensamiento, falta de afecto, apatía). Estos dominios son independientes en cuanto al curso clínico y al tratamiento. Todavía no se ha determinado si se asocian independientemente a factores de riesgo genéticos o ambientales. En cuanto a su participación en los procesos fisiopatológicos, tampoco se ha resuelto si están vinculados entre sí o son independientes.

¿Cuál es la importancia de los dominios de la disfunción para la fisiopatología? Independientemente de que estos dominios constituyan estructuras patológicas independientes o relacionadas entre sí, sus características fisiopatológicas deben ser, en gran medida, diferentes, incluso aunque estén vinculadas. La mejor forma de avanzar con los modelos fisiopatológicos es pensando si se basan en los síntomas reales de un diagnóstico. En consecuencia, las definiciones patológicas de la esquizofrenia y las estructuras de dominio deben estar relacionadas y ser válidas. El intento de desarrollar una estructura patológica de «psicosis y disfunción cognitiva» puede dar lugar a hipótesis más apropiadas que la estructura de «esquizofrenia» y puede desembocar en modelos fisiopatológicos con una mayor validez para la enfermedad.

¿Cuál es la importancia para el tratamiento? Está ampliamente aceptado que los tratamientos de la psicosis y la disfunción cognitiva no se efectuarán con la misma serie de fármacos. En la psicosis, se dispone de grupos de fármacos antipsicóticos perfectamente validados, los an-

tagonistas de la dopamina (directos e indirectos). Estos fármacos no corrigen la disfunción cognitiva, pero todavía no se han descubierto potenciadores eficaces de la cognición. El concepto de tratamiento de dominio no sólo individualizará el tratamiento, sino que servirá para optimizar el tratamiento de los síntomas de cada dominio. Los médicos deberán distinguir los síntomas que serán el objetivo o la diana de los fármacos antipsicóticos y los que serán el objetivo de los potenciadores de la cognición. En estas condiciones, sería no sólo razonable sino también necesario que las características de la disfunción cognitiva formaran parte de la definición de la enfermedad.

Desde una perspectiva práctica, ¿cómo puede evaluarse la disfunción cognitiva? Es importante considerar si los médicos a cargo pueden recopilar y utilizar la información sobre cognición, y cómo pueden hacerlo. Dado que, en estos momentos, la «disfunción cognitiva» sólo comprende características vagas de la enfermedad, no hay necesidad de efectuar mediciones neuropsicológicas precisas. Sin embargo, una vez que se defina el dominio de síntomas y se establezcan los síntomas cognitivos que serán objetivos del tratamiento, la situación cambiará. Será necesario contar con métodos específicos para evaluar y monitorizar los síntomas cognitivos. Por ello, será necesario contar con un enfoque práctico de la evaluación de la cognición, no sólo para el diagnóstico, sino también para la caracterización y el tratamiento de la enfermedad. Se precisarán algoritmos de cognición, desarrollados por expertos, para ser usados

por los médicos en el establecimiento del diagnóstico y en la evaluación de los resultados del tratamiento. Dado que los médicos deberán monitorizar los cambios cognitivos una vez que se disponga de tratamientos satisfactorios, los algoritmos deben ser sensibles al tratamiento.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, ¿debe incluirse la disfunción cognitiva en el diagnóstico de la esquizofrenia? Dado que ahora se considera la disfunción cognitiva como un aspecto trascendente y casi ubicuo de la esquizofrenia, que indudablemente es importante para la comprensión de la enfermedad y el éxito del tratamiento, esta pregunta casi se responde a sí misma. Además, esta opinión refleja los avances de la comprensión sobre la enfermedad en cuanto a que la evaluación clínica y las investigaciones han llevado al diagnóstico moderno de la psicosis. La propuesta de Keefe de que la disfunción cognitiva es un criterio de la esquizofrenia, es razonable y debe implantarse. Está en manos de los expertos en el campo el desarrollo de algoritmos sencillos y eficaces, para que los médicos puedan implantar la nueva perspectiva.

Bibliografía

1. Hyman SE, Fenton WS. Medicine. What are the right targets for psychopharmacology? *Science* 2003;299:350-1.
2. Geyer MA, Tamminga C. MATRICS: measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia. *Psychopharmacology* 2004;174:1-162.

Evaluación del deterioro cognitivo: una adición importante a los criterios diagnósticos de la esquizofrenia

HANS-JÜRGEN MÖLLER

Department of Psychiatry, University of Munich, Germany

El artículo de Keefe revisa de forma amplia y equilibrada los hallazgos sobre los déficits cognitivos en la esquizofrenia. Estos déficits son prevalentes mucho tiempo antes de que se produzca la crisis psicótica, sólo se asocian parcialmente con los síntomas psicóticos agudos, son más o menos estables o, incluso, pueden aumentar

a lo largo del desarrollo longitudinal de la esquizofrenia. En evaluaciones transversales, se asocian estrechamente al funcionamiento social y son más pronunciados en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia que en aquellos con trastornos afectivos (no psicóticos). Por lo tanto, Keefe tiene buenos motivos para sugerir que el deterioro cognitivo se incluya en los criterios diagnósticos de la esquizofrenia. Yo coincido plenamente con esta sugerencia.

La inclusión del deterioro cognitivo coincidiría perfectamente con el concepto

tradicional de demencia precoz/esquizofrenia, tal como lo propusieron Kraepelin y Bleuler. El término «demencia precoz» de Kraepelin hacía hincapié en la importancia del deterioro cognitivo, si bien también aludía al cambio de la personalidad en cuanto a síntomas negativos. De forma similar, Bleuler consideraba las alteraciones cognitivas y los síntomas negativos como síntomas centrales de la esquizofrenia, mientras que los delirios y las alucinaciones eran signos accesorios. La predominancia de los síntomas positivos en

la esquizofrenia fue establecida más adelante, especialmente con el concepto de Schneider de los síntomas de primer orden, y fue adoptada por los sistemas diagnósticos modernos, el DSM-IV y la CIE-10. El interés en los síntomas centrales de la esquizofrenia, incluyendo el deterioro cognitivo, se reavivó con la introducción de los antipsicóticos de segunda generación que, según se cree, tienen un impacto más potente que los antipsicóticos antiguos sobre los síntomas negativos y el deterioro cognitivo (1). El foco en estas dimensiones centrales de la esquizofrenia puede dar lugar al desarrollo de fármacos principalmente dirigidos al deterioro cognitivo, pero también permitir el tratamiento de los síntomas positivos. Asimismo, es importante destacar que, en el contexto de la teoría neuroevolutiva, los déficits cognitivos se interpretan como un marcador de la vulnerabilidad, resultado de sutiles alteraciones cerebrales, y que la moderna neurogenética aplica el deterioro cognitivo como un endofenotipo (2-4).

Antaño, el grupo de déficits cognitivos consistía en aquellas perturbaciones cognitivas que podían observarse directamente durante la exploración psiquiátrica, como los déficits de la atención y del pensamiento abstracto, el bloqueo de pensamientos, la incoherencia, etc. Estos síntomas siguen incluyéndose en algunas escalas de puntuación de la esquizofrenia, como la Positive and Negative Syndrome Scale (PNASS). En la actualidad, las pruebas neurocognitivas son capaces de evaluar el deterioro cognitivo objetiva y fiablemente y describir las perturbaciones en la fluidez verbal, la memoria de trabajo, el control ejecutivo, la memoria visual y verbal y la velocidad mental. No existen dudas en cuanto a que las pruebas neurocognitivas constituirán la manera adecuada para diagnosticar los déficits cognitivos en la esquizofrenia. Sin embargo, no

debe olvidarse que (hasta donde llega mi conocimiento) los trastornos del pensamiento como el bloqueo o la incoherencia no quedan cubiertos por estas pruebas.

Keefe aborda el problema de la posibilidad de administrar las pruebas neurocognitivas dentro del marco de la atención clínica habitual. Ciertamente, se trata de un aspecto muy importante. Si bien varios países europeos occidentales y EE.UU. gozan de una dilatada tradición con respecto a la administración de pruebas psicológicas durante la atención habitual de pacientes hospitalizados, existen otras regiones del mundo en las que esta práctica no es asequible. Por ello, puede ser preferible un criterio categorial que se base primariamente en exploraciones clínicas del paciente y sus familiares. En mi opinión una batería de pruebas desarrollada específicamente para la evaluación de déficits cognitivos en la esquizofrenia, como el MATRICS (5), puede llegar a complicar el procedimiento de pruebas en hospitales psiquiátricos o en condiciones ambulatorias. Aparentemente, resulta más práctico aplicar aquellas baterías de pruebas neurocognitivas que se utilizan en la atención habitual de cada centro de atención. Evidentemente, en las investigaciones, la mejor opción sería un procedimiento internacional estandarizado, como el de MATRICS.

Definitivamente, apoyo el punto de vista de Keefe de que la inclusión de los déficits cognitivos en los criterios diagnósticos de la esquizofrenia enriquecería el concepto diagnóstico, y cabe esperar que también contribuiría a una mejor definición del «punto de rareza» entre la esquizofrenia y la psicosis afectiva. Si el DSM-V y la CIE-11 adoptan un enfoque dimensional, incluyendo síntomas negativos y cognitivos, como dimensiones separadas –aparte de los síntomas positivos–, puede ser posible alcanzar tanto un

mejor diagnóstico diferencial como una diferenciación pronóstica más potente.

En mi opinión, este tipo de enfoque dimensional, como un nivel descriptivo adicional a la diferenciación categorial entre esquizofrenia y trastornos afectivos o como clasificación primariamente sindrómica de una amplia categoría de psicosis, puede representar una mejora fructífera de los sistemas diagnósticos actuales (6, 7).

Bibliografía

1. Möller HJ. Definition, psychopharmacological basis and clinical evaluation of novel/atypical neuroleptics: methodological issues and clinical consequences. *World J Biol Psychiatry* 2000; 1:75-91.
2. Rujescu D, Meisenzahl EM, Krejcová S et al. Plexin B3 is genetically associated with verbal performance and white matter volume in human brain. *Mol Psychiatry* 2007;12:190-4.
3. Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR. Intermediate phenotypes and genetic mechanisms of psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* 2006;7:818-27.
4. Rujescu D, Hartmann AM, Gonnemann C et al. M129V variation in the prion protein may influence cognitive performance. *Mol Psychiatry* 2003;8:937-41.
5. Buchanan RW, Davis M, Goff D et al. A summary of the FDA-NIMH-MATRICES workshop on clinical trial design for neurocognitive drugs for schizophrenia. *Schizophr Bull* 2005;31:5-19.
6. Möller HJ. Problems associated with the classification and diagnosis of psychiatric disorders. *World J Biol Psychiatry* 2005;6:45-56.
7. Bottlender R, Jager M, Kunze I et al. Negative Symptome schizophrener Patienten aus der Perspektive der Psychiater, der Patienten selbst und deren Angehörigen. *Nervenarzt* 2003;74:762-6.

Valor añadido de la inclusión del deterioro cognitivo en los criterios diagnósticos de la esquizofrenia

SILVANA GALDERISI

Department of Psychiatry, University of Naples SUN, Naples, Italy

El artículo de Keefe ofrece argumentos convincentes a favor de la inclusión del

deterioro cognitivo en los criterios diagnósticos de la esquizofrenia. Me gustaría comentar brevemente estos argumentos en relación con los criterios de evaluación de la utilidad clínica de las pruebas diagnósticas, propuestos por Bossuyt *et al.* (1) y Boutros *et al.* (2): a) demostración a tra-

vés de estudios independientes, correctamente realizados, de que existe una variable biológica alterada en la población de pacientes, en comparación con los controles sanos, la cual muestra una buena fiabilidad test-retest; b) demostración de la potencial utilidad clínica de la prueba

(la población de pacientes considerada como diana difiere de los grupos de pacientes con trastornos que habitualmente requieren un diagnóstico diferencial); c) evaluación de la sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo positivo y negativo de la prueba (para ello, debe evaluarse el valor diagnóstico añadido de la prueba frente al estándar de referencia); d) estandarización de la prueba en amplios ensayos clínicos multicéntricos y transculturales, así como el desarrollo de extensas bases de datos normativas que finalmente puedan utilizarse para examinar los datos de personas individuales.

No cabe duda de que el deterioro cognitivo en la esquizofrenia cumple el primer requisito: muchos estudios independientes han documentado el rendimiento neuropsicológico alterado en los grupos de pacientes con esquizofrenia, en comparación con los controles sanos. El segundo requisito sólo se cumple parcialmente, ya que se han identificado diferentes patrones de déficits cognitivos en la esquizofrenia y en los trastornos del estado de ánimo sin características psicóticas, pero, cuando este último aspecto se manifiesta, la discriminación se hace sutil y puede ser crucial la cuantificación de la distancia con los datos normativos. El tercer requisito también se cumple sólo en parte: el deterioro cognitivo posee un valor predictivo negativo, el cual falta en los actuales criterios diagnósticos. El cuarto aspecto está pendiente: MATRICS (Measurement and Treatment Research to Im-

prove Cognition en Schizophrenia) representa un importante avance hacia la estandarización de la prueba y la creación de bases de datos normativas (3). La inclusión del deterioro cognitivo en los criterios diagnósticos puede aportar un valor añadido para animar a un planteamiento más amplio del control del trastorno.

¿En qué medida deben modificarse los criterios diagnósticos para incluir el deterioro cognitivo? De hecho, este tema resulta más complicado. La propuesta de Keefe transmite en gran medida los presentes conocimientos sobre el tema, al recomendar este texto: «un nivel de funcionamiento cognitivo que sugiere un deterioro grave y constante, un declive significativo de los niveles premórbidos de funcionamiento, o ambos, teniendo en cuenta el contexto educativo, familiar y socioeconómico del paciente». Sería útil esclarecer más detalladamente el significado de los términos «constante» (¿que implica constantemente varios dominios cognitivos o que se observa constantemente en diferentes sesiones de administración de pruebas?) y «grave» (¿una desviación estándar debajo de la norma?). También sería adecuado especificar que el declive de los niveles premórbidos no se limita a la fase psicótica. Para la evaluación de todos los aspectos antes mencionados, resultan más fiables las pruebas formales que los instrumentos basados en la entrevista. Con frecuencia los médicos presentan resistencia tanto a las pruebas formales como a los instrumentos basados en la entrevista. Ya que es ne-

cesario realizar labores de formación, vale la pena apuntar en la dirección correcta.

En resumen, los argumentos de Keefe que corroboran la inclusión del deterioro cognitivo en los criterios diagnósticos de la esquizofrenia son convincentes y se fundamentan claramente en los hallazgos clínicos. La implementación del criterio propuesto se verá probablemente dificultada por el hecho de que los médicos no están preparados ni dispuestos a invertir su tiempo en pruebas formales. Sin embargo, teniendo en cuenta también los esfuerzos de muchos investigadores para aportar a este campo instrumentos de evaluación validados y estandarizados, valdrá la pena perseguir un objetivo más ambicioso.

Bibliografía

1. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *Ann Intern Med* 2003; 138:40-4.
2. Boutros N, Fraenkel L, Feingold A. A fourstep approach for developing diagnostic tests in psychiatry: EEG in ADHD as a test case. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005;17:455-64.
3. Green MF, Nuechterlein KH, Gold JM et al. Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. *Biol Psychiatry* 2004;56:301-7.

Inclusión del deterioro cognitivo en el DSM, para el diagnóstico de la esquizofrenia: si no se hace ahora, ¿cuándo?

SIOW-ANN CHONG

Institute of Mental Health, Buangkok Green Medical Park, 10 Buangkok View, 539747 Singapore

Un creciente conjunto de datos indica que el deterioro neurocognitivo es uno de los síntomas centrales de la esquizofrenia (1, 2). Por ello, la pregunta no es si será incluido como criterio diagnóstico de la esquizofrenia, sino cuándo y de qué modo se realizará esa inclusión.

Uno de los expertos más reconocidos en este campo, Richard Keefe, propone

que debe incluirse la presencia de deterioro neurocognitivo en los criterios diagnósticos de esquizofrenia del DSM-V. La esencia del criterio sugerido es un deterioro constante y grave del funcionamiento cognitivo, así como un declive significativo de los niveles premórbidos de funcionamiento. La aceptación de este criterio se basará, en parte, en su sensibilidad y su especificidad, lo que Keefe planteó como demostración de los límites o el «punto de rareza» entre la esquizofrenia y otros trastornos relacionados. Si bien se precisarían muchos más datos para evaluar la validez de este criterio, siguen exis-

tiendo razones convincentes para que se incluya en el DSM-V. Se incrementará la conciencia de los médicos en cuanto a la presencia de este componente y a su impacto en el funcionamiento de los pacientes, independientemente de los síntomas psicóticos. Es probable que dé lugar a que se puedan efectuar más adecuadamente la evaluación, el control y el pronóstico. Si bien el deterioro cognitivo no es una condición *sine qua non* de la esquizofrenia, ya que puede haber subgrupos que no presentan déficits cognitivos clínicamente significativos (3, 4), la estructura del DSM podría incluirlo fácilmente, ya que la ma-

por parte de los trastornos en el manual se definen políticamente (5).

El nudo de la cuestión reside en los detalles de lo que constituyen los déficits neurocognitivos centrales y en la forma en que pueden ser evaluados. El término «funcionamiento cognitivo» es muy abarcador e incluye un amplio espectro de funciones: procesamiento de la información, memoria, atención y funciones del lenguaje. Los estudios basados en pruebas neuropsicológicas han sugerido que los pacientes con esquizofrenia pueden ser clasificados, por lo general, en tres subtipos cognitivos: deterioro generalizado, disfunción ejecutiva y disfunción de la memoria (1, 6, 7). Estos dominios requieren pruebas neuropsicológicas administradas por evaluadores especialmente formados. Incluso con una batería breve que el médico puede aprender, tal como sugiere Keefe, sigue siendo un tema importante la variabilidad transcultural de los datos normativos.

El deterioro cognitivo ya forma parte de los criterios diagnósticos de la demencia de Alzheimer, en la que se ha demostrado que la valoración clínica es bastante exacta cuando se siguen los criterios del DSM-IV (8). Sin embargo, los síntomas cognitivos ya se han descrito explícitamente en relación con el funcionamiento, mientras que, en el criterio propuesto por Keefe, falta esta conexión entre cognición y parámetros funcionales. Existe un gran número de investigaciones que demuestran una clara asociación entre el trastorno de la cognición en la esquizofrenia y el funcionamiento en la comunidad, así como la adquisición de determinadas habilidades (9). Si bien las correlaciones entre el rendimiento en dominios cognitivos individuales y los parámetros funcionales son, por lo general, moderadas, y los parámetros funcionales en el mundo real pueden verse influidos por síntomas afectivos y factores motivacionales, ambientales y sociales (10), no sería desacertado incluir descripciones de algunos efectos de los trastornos cognitivos en el funcionamiento social y laboral, lo que facilitaría la evaluación clínica.

Se ha criticado al DSM-IV por no ser fácilmente utilizable en las investigacio-

nes (11, 12), y se han planteado varias propuestas para rectificar esta dificultad (13-15). La inclusión del criterio de deterioro cognitivo potenciaría la investigación en este campo, la cual actualmente ya es bastante considerable. El reconocimiento «oficial» de que se trata de un aspecto fundamental y característico de la esquizofrenia facilitaría el proceso de aprobación y establecimiento de indicaciones por parte de organismos normativos como la Food and Drug Administration (FDA), lo que, a su vez, atraería mayores inversiones en la investigación, por parte de la industria farmacéutica, para el desarrollo de fármacos que potencien la cognición (16). Sin embargo, para que el criterio sea útil para los investigadores, debe ser más preciso y disponer de directrices explícitas para una evaluación fiable (17).

Ha llegado el momento de incluir el criterio de deterioro cognitivo en el DSM-V, pero deberá hacerse de tal modo que se optimice su utilidad para la clínica y la investigación.

World Psychiatry 2008; 7:29-38

Bibliografía

1. Joyce EM, Roiser J. Cognitive heterogeneity in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2007;20:268-72.
2. Goldman-Rakic PS. Working memory dysfunction in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994;6:348-57.
3. Holthausen EAE, Wiersma D, Margriet M et al. Schizophrenic patients without neuropsychological deficits: subgroup, disease severity or cognitive compensation? *Psychiatry Res* 2002;112:1-11.
4. Kremen WS, Seidman LJ, Faraone SV et al. The paradox of normal neuropsychological function in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 2000;109:743-52.
5. First MB, Zimmerman M. Including laboratory tests in DSM-V diagnostic criteria. *Am J Psychiatry* 2006;163:2041-2.
6. Joyce EM, Hutton SB, Mutsalas SH et al. Cognitive heterogeneity in first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2005;187:516-22.
7. Weickert TW, Goldberg TE, Gold JM et al. Cognitive impairments in patients with schizophrenia displaying preserved and compromised intellect. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:907-13.
8. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1143-53.
9. Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1996;153:321-30.
10. Bowie CR, Reichenberg A, Thomas L et al. Determinants of real-world functional performance in schizophrenia subjects: correlations with cognition, functional capacity, and symptoms. *Am J Psychiatry* 2006;163:418-25.
11. Hyman S. Foreword. In: Phillips K, First M, Pincus H (eds). *Advancing DSM: dilemmas in psychiatric diagnosis*. Arlington: American Psychiatric Association, 2003:xi-xix.
12. Charney D, Barlow D, Botteron K et al. Neuroscience research agenda to guide development of a pathophysiologically based classification system. In: Kupfer D, First M, Regier D (eds). *A research agenda for DSM-V*. Arlington: American Psychiatric Association, 2002:31-84.
13. Widiger TA, Samuel DB. Diagnostic categories or dimensions? A question for the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. *J Abnorm Psychol* 2005;114:494-504.
14. First M. Beyond clinical utility: broadening the DSM-V research appendix to include alternative diagnostic constructs. *Am J Psychiatry* 2006;163:1679-81.
15. Craddock N, Owen MJ. Rethinking psychosis: the disadvantages of a dichotomous classification now outweigh the advantages. *World Psychiatry* 2007;6:84-91.
16. Marder SR, Fenton W. Measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia: NIMH MATRICS initiative to support the development of agents for improving cognition in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004;7:5-9.
17. Donohoe G, Morris DW, Clarke S et al. Variance in neurocognitive performance is associated with dysbindin-1 in schizophrenia: a preliminary report. *Neuropsychologia* 2007;45:454-8.

Integración de tratamientos basados en evidencias de los trastornos mentales comunes en la atención primaria habitual: viabilidad y aceptabilidad de la intervención MANAS en Goa, India

SUDIPTO CHATTERJEE^{1,2}, NEERJA CHOWDHARY¹, SULOCHANA PEDNEKAR¹, ALEX COHEN³, GRACY ANDREW¹, RICARDO ARAYA⁴, GREGORY SIMON⁵, MICHAEL KING⁶, SHIRLEY TELLES⁸, HELEN WEISS², HELENA VERDELI⁷, KATHLEEN CLOUGHERTY⁷, BETTY KIRKWOOD², VIKRAM PATEL^{1,2}

¹Sangath Centre, 841/1 Alto-Porvorim, Goa 403521, India

²London School of Hygiene and Tropical Medicine, Keppel Street, Bloomsbury, London, WC1E 7HT, UK

³Department of Social Medicine, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

⁴Division of Psychiatry, University of Bristol, UK

⁵Centre for Health Studies, Group Health Cooperative, Seattle, WA, USA

⁶University College, London, UK

⁷Columbia University, New York, NY, USA

⁸Swami Vivekananda Yoga Research Foundation, Bangalore, India

Los trastornos mentales comunes, como la depresión y la ansiedad, suponen una importante carga para la salud pública en los países en vías de desarrollo. Si bien se considera que estos trastornos se controlan mejor en el contexto de la atención primaria, se dispone de pocas evidencias con respecto a la mejor forma de tratar estos trastornos cuando hay escasez de recursos. El proyecto MANAS es un intento de integrar un paquete de tratamientos, basado en evidencias, en la atención primaria habitual, tanto pública como privada, en Goa, India. Antes de iniciar el estudio, realizamos durante 15 meses un intenso trabajo de preparación para examinar la viabilidad y la aceptabilidad de la intervención planeada. Este artículo describe el desarrollo sistemático y la evaluación de la intervención a través de esta fase preparatoria. La fase preparatoria, que se puso en práctica en tres etapas, utilizó métodos cuantitativos y cualitativos para verificar nuestro concepto de los potenciales problemas y las posibles soluciones en la realización del estudio, y dio lugar a modificaciones importantes del plan de intervención original. La inversión en un trabajo sistemático formativo antes de realizar costosos estudios sobre la eficacia de complejas intervenciones es un ejercicio útil que potencialmente mejora la probabilidad de un resultado positivo en dichos estudios.

Palabras clave: depresión, ansiedad, países con escasos recursos, atención primaria, eficacia de las intervenciones

Los trastornos de depresión y ansiedad, también denominados trastornos mentales comunes, tienen una amplia prevalencia en el ámbito de la atención primaria en países con ingresos de medios a bajos (1) y se asocian a un grado significativo de discapacidad, aumento de los costes de salud y reducción de la productividad económica (2-4). Si bien una parte considerable de los usuarios de atención primaria de dichos países padecen alguno de estos trastornos –cuyas estimaciones varían entre el 10 y el 30% (1,5)–, la amplia mayoría de los pacientes no recibe tratamientos eficaces (6). Esta brecha terapéutica persiste aunque cada vez hay más datos que demuestran la existencia de tratamientos eficaces que son factibles en las condiciones existentes en estos países (7-10). Para cubrir esta brecha en la provisión de tratamiento, la opinión generalizada es que la estrategia más factible es una integración de servicios de salud mental en la atención primaria (11). En la actualidad, hay pruebas alentadoras de que hay tratamientos específicos para los trastornos mentales comunes que son factibles en los países con ingresos medios a bajos, pero el problema es incluirlos en un paquete de intervención integral dentro de los sistemas habituales de la atención primaria. Ésta es una de las prioridades clave de la investigación sobre el tratamiento de estos trastornos en los países con recursos medios a bajos (12).

Una revisión reciente de los datos obtenidos en los países ricos evidenció los componentes que se necesitan para una integración eficaz de los servicios para la depresión en los contextos de atención primaria (13). Se trataba de exá-

menes de cribado sistemáticos de los pacientes, formación del personal sanitario, profesionales experimentados en salud mental que prestan una atención gradual, y la colaboración activa de especialistas en salud mental en el programa.

La adaptación de estos principios en el contexto de la atención primaria de los países con recursos medios a bajos presenta varios problemas: limitación de los recursos de expertos en salud mental, amplias diferencias en los contextos sociales y culturales, y un sistema de atención primaria de por sí restringido (14-16). Otras barreras a la posible integración son: una tasa baja de reconocimiento de los trastornos depresivos y de ansiedad por parte de los médicos de atención primaria (17), la limitación del personal de atención primaria y el amplio número de pacientes, el uso infrecuente, inadecuado, o ambos, de antidepressivos (18), y el empleo frecuente de medicaciones como las inyecciones de vitamina que se prescriben por sus supuestas propiedades «reconstituyentes» (19). El escaso cumplimiento de las pautas de medicación minimiza aún más los beneficios del tratamiento. Además, pocos pacientes reciben tratamientos psicosociales, habitualmente debido a la escasez de personal con tiempo y capacidad de dedicarse a ello (20).

El proyecto MANAS es un ensayo de la eficacia de una intervención multicomponente y amplia para integrar el tratamiento de los trastornos mentales comunes en el ámbito de la atención primaria en Goa, un estado en la costa oeste de la India que ha sido el marco para una serie de estudios sobre

la epidemiología y el tratamiento de estos trastornos (21-23). El plan original de la intervención se fundamentó en dos principios: primero, los tratamientos seleccionados se basarían en evidencias procedentes de ensayos publicados en países con ingresos medios a bajos y, en consecuencia, incluirían psicoeducación (24, 25), antidepresivos (7, 9) y terapia interpersonal de grupo (8, 10), y, segundo, la intervención se centraría en los problemas previamente detectados y se basaría en la mejor evidencia global disponible (13). La intervención implicaría una reconfiguración tanto de los recursos humanos como de los principios de la prestación de servicios en la atención primaria. El personal comprendería un cuidador de bajo coste y con formación en salud mental que trabajaría en la atención clínica («consejero de salud») que, junto con el médico de atención primaria, detectaría los trastornos mentales comunes y los trataría con la ayuda y la supervisión de un psiquiatra itinerante. Los tratamientos proporcionados se corresponderían con las necesidades del paciente (asistencia gradual) (7): una breve psicoeducación como primer paso, y tratamientos más intensivos (antidepresivos y terapia interpersonal de grupo) para los pacientes con problemas más graves (tabla 1). Cuando hablamos de la intervención MANAS, nos referimos a esta intervención de atención colaborativa y gradual. En la lengua local Konkani, MANAS significa «humanidad». También es un acrónimo de «MANAShanty Sudhar shodh» («proyecto para la promoción de la salud mental»).

En última instancia, nuestro objetivo es evaluar la intervención MANAS en un conjunto de ensayos comparativos aleatorizados en el ámbito de la atención primaria en Goa, India. En la actualidad, este ensayo está en curso. En este artículo, se describe el estadio preparatorio (octubre 2005-diciembre 2006), en el cual se evaluó sistemáticamente la viabilidad y la aceptabilidad de la intervención, cumpliendo con las recomendaciones actualmente vigentes para la realización de estudios de intervenciones complejas (26). El estadio preparatorio tuvo tres fases distintas: *a*) consulta con los participantes; *b*) investigación formativa, para evaluar los componentes clave de la intervención, y *c*) ensayo piloto de toda la intervención. A continuación se describe cada estadio, centrándose en los métodos y los hallazgos clave; estos hallazgos se analizan en el estadio siguiente.

FASE DE CONSULTAS

Objetivos y métodos

El objetivo de esta fase fue consultar con los participantes locales, nacionales e internacionales de los sectores públicos, privados y académicos sobre la viabilidad de la intervención propuesta. Se realizó un total de 14 reuniones de consulta en los centros de atención primaria y locales de conferencias con los participantes locales. Participó un total de 145 médicos del Directorate of Health Services y médicos privados, además del personal de atención primaria. Durante estas reuniones, un miembro clave del equipo describió la intervención MANAS. Se efectuaron ejercicios de grupo para obtener la retroalimentación por parte de los participantes acerca de la importancia y la necesidad del programa de atención primaria, la viabilidad de la implantación de la intervención, y los problemas y soluciones específicos que probablemente se plantean en este contexto. A principios de 2006 se celebró una reunión con los colaboradores nacionales e internacionales implicados en el ensayo, durante la cual se presentaron los resultados de las consultas previas y se consideraron otras propuestas de este grupo.

Resultados

Los médicos sugirieron que les fueran presentados, de una forma simple, los resultados de los cribados sistemáticos para la detección de trastornos mentales comunes, lo cual les sería de utilidad para ofrecer una propuesta a los pacientes. La psicoeducación (paso 1) debía ser breve, con énfasis en la conexión entre los factores estresantes y los síntomas, y debía poderse suministrar de forma empática. El consejero de salud debía evitar términos que pudieran ser estigmatizantes.

Los médicos del sector público solicitaron que se dispusiera gratuitamente de antidepresivos, en correspondencia con las habituales prácticas de atención y para mejorar las tasas de cumplimiento. Los participantes sugirieron que la intervención psicológica de grupo se realizara en centros de atención primaria o en locales comunitarios (p. ej., jardines de templos

Tabla 1. Marco de la intervención de asistencia colaborativa y gradual del proyecto MANAS

Pasos de la atención	Objetivo	Trabajadores de la salud responsables	Intervención
Reconocimiento	Detección sensible y específica de trastornos mentales comunes	Consejero de salud	Uso de un cuestionario de cribado
Paso 1	Provisión de indicaciones para la promoción de la salud y formación sobre síntomas	Consejero de salud	Psicoeducación
Paso 2	Provisión de farmacoterapia basada en evidencias o psicoterapia a pacientes que no respondieran al paso 1	Médico de centro de atención primaria y consejero de salud	Antidepresivos (fluoxetina, 20-40 mg/día durante al menos 6 meses) OR psicoterapia interpersonal
Paso 3	Provisión de ambos tratamientos en pacientes que no respondieran al paso 2	Médico de centro de atención primaria y consejero de salud	Antidepresivos más psicoterapia interpersonal; control intensivo del cumplimiento
Paso 4	Control del tratamiento en casos resistentes o en pacientes con riesgo de suicidio	Psiquiatra (visitas itinerantes)	Derivación (mediante conversación telefónica o por evaluación cara a cara en el centro de atención primaria)

y locales escolares), por separado para varones y mujeres, y por las noches, para maximizar la asistencia. Además, se expresó la preocupación en cuanto a que muchos pacientes no encontrarían aceptables ni convenientes las sesiones de grupo, por lo que también debería ofrecerse, como opción, el formato de tratamiento individual.

En opinión de muchos participantes, la inclusión del yoga como una de las actividades de grupo convertiría la intervención en algo culturalmente más aceptable. Se acordó que, en la intervención MANAS, se utilizaría una serie de técnicas de yoga, seleccionadas a partir de su eficacia para reducir la ansiedad y la depresión. Se propuso que todos los usuarios de la atención primaria y el personal, además de los pacientes que reciben la intervención, pudieran participar en las sesiones de yoga para, de este modo, desestigmatizar el programa global.

Según la formulación original del programa, los médicos debían dar a los pacientes la opción de elegir entre antidepresivos o tratamientos psicológicos. Sin embargo, en opinión de los participantes, dada la fuerza del modelo médico en la asistencia sanitaria actual, esto daría lugar a que la mayoría de los pacientes recibiera antidepresivos. Se recomendó que, en la formación de los médicos, se hiciera hincapié en la eficacia y la adecuación de los tratamientos psicológicos, para que el proceso de elección fuera más equilibrado. Además, los médicos pensaban que debía hacerse una distinción en las directrices entre pacientes con enfermedades leves y pacientes con una enfermedad grave (a partir de los datos de cuestionarios de exploración o de la evaluación clínica), para que los últimos pudieran pasar directamente a un paso superior en su primera entrevista. Teniendo en cuenta las múltiples responsabilidades del consejero de salud, se tomó la decisión de separar las funciones de realización del examen de cribado y las de realización de la intervención. En consecuencia, se ubicarían dos empleados adicionales a tiempo completo en los centros, uno para el examen y, en caso de necesidad, registro de los pacientes (a este empleado se lo denominó «asistente sanitario») y uno que coordinaría la intervención MANAS de cada caso (consejero de salud). Se consideró que el consejero de salud era el recurso humano más importante del programa, y la mayoría de los participantes opinaba que debía ser una mujer, que tuviera un dominio fluido de los idiomas locales, dispusiera de excelentes dotes de comunicación y estuviera disponible para consultas regulares en el centro de salud. Muchos también querían darle el título de «*salagar*» (consejera), para reflejar la concepción local y mejorar su aceptabilidad.

FASE FORMATIVA

Objetivos y métodos

El objetivo de la fase de formación fue evaluar la viabilidad y la aceptabilidad de tratamientos específicos en la intervención.

La investigación formativa se efectuó durante 16 semanas (abril-julio de 2006) en cuatro centros de atención primaria y cuatro clínicas privadas de medicina general. Los centros de atención primaria, que estaban dotados de 3-5 médicos, apoyados por personal de enfermería y administración, ofrecían atención ambulatoria 6 días a la semana, así como instalaciones de hospitalización limitadas. Las clínicas privadas de medicina general se encontraban en áreas urbanas y rura-

les y estaban bajo la dirección de un único médico, con instalaciones de ingreso hospitalario en habitaciones individuales o en pequeños hospitales denominados localmente «residencias asistidas» (*nursing homes*), o sin instalaciones para ingreso hospitalario. Ninguna de estas instalaciones disponía de consejeros o educadores de salud, y únicamente podía accederse a una atención de salud mental especializada a través de derivación.

Teniendo en cuenta las recomendaciones dadas durante la fase de consultas, se reclutaron 10 mujeres (4 consejeras de salud y 6 asistentes sanitarias). Las consejeras de salud recibieron una formación para suministrar diferentes tratamientos, incluyendo habilidades para el asesoramiento, psicoeducación, yoga y terapia interpersonal; su formación se basó en un borrador del manual desarrollado para la intervención. Las asistentes sanitarias fueron instruidas en el uso del instrumento de examen de cribado elegido para el ensayo. El entrenamiento final de los médicos se efectuó individualmente o en pequeños grupos. Éste se centró en el reconocimiento y el control de los trastornos mentales comunes, con un énfasis particular en el uso racional de antidepresivos y en la evitación de la prescripción de medicaciones no basada en evidencias. Se elaboró una serie de materiales para los pacientes y el personal del programa, incluyendo una «ficha de paciente» para el informe de los resultados del examen para el médico, prospectos para diferentes estrategias de control de síntomas y una guía para el médico sobre el uso de antidepresivos. A continuación, la consejera de salud y la asistente sanitaria pasaron a ocupar sus puestos en los centros en los que iban a implantar los tratamientos específicos.

Para la evaluación de la fase formativa se recopilaron dos tipos de datos:

Indicadores del proceso. Se trataba del número total de atendidos en cada centro; número de pacientes que fue excluido del examen a partir de criterios de exclusión establecidos *a priori* (<18 años de edad, desconocimiento de cualquiera de los idiomas locales, necesidad de atención médica urgente; asistencia a la clínica o al centro dentro de las primeras 2 semanas del examen de cribado inicial, por lo cual no eran elegibles para el examen en esa visita, negarse a responder); número de pacientes con posible trastorno de depresión o ansiedad; número de pacientes que se entrevistaron con la consejera de salud tras consultar con el médico después de su visita inicial, y número de pacientes que concurrieron a las sesiones de seguimiento. Estos datos fueron recogidos a diario por la consejera de salud y recopilados semanalmente; el análisis se efectuó utilizando el programa informático SPSS14.

Datos cualitativos. Se realizaron entrevistas minuciosas y semiestructuradas con los participantes clave (médicos, personal del centro, consejera de salud y pacientes) para registrar sus expectativas en cuanto a viabilidad, utilidad y aceptabilidad de los diferentes aspectos de la intervención. Como se deseaba averiguar información específica de cada grupo, se desarrollaron entrevistas especiales para cada uno de ellos. Por ejemplo, las entrevistas a los pacientes se centraron en lo que recordaban del proceso de intervención y su opinión sobre la utilidad de los tratamientos. Las entrevistas a los médicos de atención primaria evidenciaron su percepción de la viabilidad de la intervención y de los tratamientos individuales, así como su papel en el proceso global. Se utilizó el método de análisis temático de los datos cualitativos para generar resultados.

Resultados

Se atendió a un total de 7.473 pacientes en los centros de atención primaria durante la fase de formación (tabla 2). De ellos, 899 (31,6%) dieron resultados positivos para trastornos mentales comunes. De estos casos, el 70,6% eran mujeres; la edad media fue de 41 años (DE 13,5). Entre ellos, el 53% recibió realmente la primera sesión de psicoeducación, y únicamente el 24,3% de los que recibieron la sesión inicial volvió a las entrevistas de seguimiento concertadas. Se ofreció una terapia interpersonal (todos optaron por el formato individual) a 16 pacientes, 11 de los cuales (68%) asistieron al menos a cuatro sesiones, y únicamente 3 (19%) completaron seis sesiones o más.

Se completó un total de 89 entrevistas con médicos (n = 10), pacientes (n = 50), personal de los centros (n = 17) y equipo de intervención (n = 12). El personal clínico y del programa manifestó la necesidad de brindar asesoramiento en un lugar de trabajo que ofreciera un grado aceptable de privacidad, especialmente en las clínicas de medicina general más pequeñas. El personal de los centros y las consejeras sugirieron uniformemente que debería elaborarse un diagrama sistemático de la infraestructura física y los recursos humanos del centro o clínica antes de implantar la intervención. Esto orientaría a los consejeros sobre los procesos de asistencia habituales en ese ámbito de atención y los ayudaría a identificar posibles dificultades y a dirigir su intervención adecuadamente. Los médicos y el personal de los centros también mencionaron la necesidad de que los consejeros fueran miembros visibles del centro. Se sugirieron varias estrategias para alcanzar este objetivo, como reuniones entre consejeros y médicos siempre un día antes y un día después de la asistencia ambulatoria, reuniones regulares con otros trabajadores del centro, y la asistencia de los consejeros a las reuniones de revisión mensuales programadas con el personal de campo de los centros de atención primaria. Hubo casi unanimidad en los grupos de participantes en cuanto a que mujeres con excelentes dotes de comunicación eran la elección ideal para ser consejeras de salud eficaces.

Una mayoría de los pacientes refirió que el examen era un proceso útil, puesto que se les preguntaba con respecto a problemas emocionales que, de otro modo, no solían evaluarse. La mayoría de los pacientes opinaba que el tiempo de duración del examen era aceptable. En opinión del personal clínico, el nuevo procedimiento no impactaba negativamente en los procesos habituales de atención. La mayoría de los pacientes describió los 30 minutos de psicoeducación como útiles, siendo también la mayoría capaz de recordar el contenido de la sesión. La mayoría corroboró el papel del estrés en la gene-

ración de sus problemas de salud. En particular, los ejercicios de respiración y las indicaciones referentes al sueño y la dieta fueron considerados los componentes más útiles de la sesión de psicoeducación; esta opinión fue respaldada por las consejeras de salud. Los esfuerzos por cumplir con la terapia interpersonal tuvieron un éxito limitado, ya que los usuarios adujeron una serie de problemas para volver cada semana al tratamiento, en particular los salarios bajos y el coste de los repetidos viajes a la clínica. Otra barrera importante, específica del formato de grupo de esta terapia, fueron las preocupaciones sobre la confidencialidad, dada la naturaleza personal de los temas discutidos y el temor de que otros miembros de los grupos que vivían en la misma comunidad pudieran chismorrear sobre los problemas de salud de los otros asistentes.

En conclusión, la investigación formativa sugirió que, a excepción del componente de terapia interpersonal de grupo, los tratamientos específicos de la intervención MANAS fueron viables y aceptables para los pacientes, y las consejeras de salud formadas por el programa (que no habían tenido experiencia en salud mental anterior) pudieron ofrecer la intervención de forma constante. Se acordó que los centros que carecían de un espacio privado para la consulta de la consejera de salud no podían participar en el programa. Se aceptó un «período de prueba» antes de iniciar los servicios, como ejercicio importante para que el equipo se familiarizara con el propio centro, el personal y los procedimientos habituales. Si bien los pacientes opinaban aceptable la intervención, las escasas tasas de seguimiento indican que la falta de cumplimiento sería uno de los principales obstáculos para la implantación exitosa de la intervención. Para desarrollar una estrategia de control del cumplimiento apropiada y eficaz, se consideró que era esencial adquirir un conocimiento claro de los motivos de la falta de cumplimiento desde la perspectiva de los usuarios del servicio. Otro problema fue el amplio número de pacientes que no se entrevistó con la consejera de salud después de ser examinado y atendido por el médico, y que, por lo tanto, no participó en el programa. Como inmediata prioridad, se concedió una gran atención al objetivo de minimizar este desgaste, incorporando cambios en los circuitos de atención del centro o clínica.

FASE PILOTO

Objetivos y métodos

Los objetivos de la fase piloto fueron implantar y evaluar la intervención, y comprender los motivos de la falta de cumplimiento, para intentar mejorar las tasas de seguimiento.

Tabla 2. Datos más salientes del proceso en la fase de formación y en la fase piloto de la intervención MANAS

	Total de pacientes atendidos	Total de pacientes examinados	Motivos para la exclusión	Total de casos identificados	Porcentaje que recibió psicoeducación	Porcentaje que retornó para seguimiento
Fase formativa	7.473	2.846 (38,0%)	530 (41,0%) < 18 años 165 (12,8%) con enfermedad aguda 214 (17,4%) atendidos en unidad especializada	899 (31,6%)	53,0	24,3
Fase piloto	7.194	2.530 (35,1%)	1.711 (38,7%) < 18 años 497 (11,2%) con enfermedad aguda 1.167 (26,4%) con visitas repetidas en < 2 semanas	854 (33,7%)	65,8	43,8

La intervención piloto se efectuó en cuatro centros de atención primaria entre agosto y noviembre de 2006. En esta fase, la intervención MANAS, tal como se había propuesto inicialmente, se modificó de forma considerable del siguiente modo: se desarrolló un protocolo estructurado de control del cumplimiento; se amplió el papel de las consejeras de salud, de forma que también pudieran dar indicaciones sobre las problemáticas sociales (p. ej., llevando un registro de los organismos de atención de problemas sociales existentes en la comunidad); el enfoque del tratamiento interpersonal pasó del formato en grupo al formato individual; se redactó un protocolo estructurado para la supervisión de la consejera de salud por parte de los psiquiatras itinerantes (con especialidad clínica). Finalmente, se desarrolló una lista de los indicadores del proceso que permitiera al psiquiatra apoyar y controlar eficazmente el progreso de la intervención (tabla 3).

Durante esta fase se recogieron los datos cuantitativos y cualitativos, utilizando los mencionados indicadores de proceso y administrando entrevistas semiestructuradas a los pacientes que dieron su consentimiento para describir sus experiencias con la intervención y los motivos de cumplimiento o incumplimiento. El muestreo intencionado aleatorio dio dos grupos de participantes que fueron entrevistados en su casa: 50 eran cumplidores, y 50 no lo eran (asistieron a dos sesiones, o menos, y no al seguimiento). Una guía mostraba a cada paciente el proceso de la intervención MANAS y exploraba sus motivos para el cumplimiento o el incumplimiento. También se buscó obtener la opinión de los participantes sobre la utilidad de las estrategias de control del cumplimiento. Los datos cualitativos se recopilaron y analizaron utilizando técnicas de análisis temático.

Resultados

Durante la fase piloto, un total de 7.194 pacientes fue atendido en los centros de atención primaria, de los que 854 (33,7%) fueron identificados como posibles casos. De los pacientes identificados para el examen, el 68,3 % eran mujeres, y la edad media fue de 40 años (DE 12,8). Los procedimientos de control del cumplimiento aumentaron la proporción de pacientes que recibieron la primera sesión de psicoeducación

Tabla 3. Indicadores del proceso para controlar el progreso de la intervención MANAS

- Número/porcentaje de pacientes examinados con TMC que recibieron la primera sesión de psicoeducación
- Número/porcentaje de pacientes con TMC moderada/grave (a partir de la puntuación del cuestionario de cribado) que empezaron con los tratamientos del paso 2 (antidepresivos/psicoterapia interpersonal) en la visita inicial
- Número/porcentaje de pacientes del programa que asistieron a las visitas de seguimiento programadas
- Número/porcentaje de pacientes que recibieron psicoterapia interpersonal
- Porcentaje de pacientes que empezaron con antidepresivos y que completaron 3 meses de tratamiento
- Porcentaje de pacientes que iniciaron una psicoterapia interpersonal y que completaron 6 sesiones
- Número/porcentaje de pacientes que recibieron el alta en el programa

TMC: trastorno mental común.

y la proporción de pacientes que asistieron al seguimiento para una posterior consulta (tabla 2). Cuando fue posible enviar notas recordatorias y efectuar contactos telefónicos con el paciente, la respuesta también fue alentadora, lo que indica que ello podría constituir una ayuda importante en el control del cumplimiento durante la investigación principal.

Los intentos de ofrecer terapia interpersonal en un formato de grupo volvieron a no tener éxito. Los problemas para encontrar un horario conveniente para todos y la falta de medios de transporte adecuados hicieron imposible conformar grupos estables de 3-4 pacientes, como mínimo. Sin embargo, si bien las consejeras de salud, bajo supervisión, fueron capaces de ofrecer una terapia interpersonal fiable en un formato individual, el cumplimiento siguió siendo el mayor de los problemas. Únicamente 7 (58%) de los 12 pacientes a los que se ofreció este tratamiento asistieron a la primera sesión, y sólo 2 completaron todas las sesiones.

Las consejeras de salud realizaron un total de siete cursos de yoga (cada curso duró cinco días) en los centros de atención primaria seleccionados: cuatro para el personal del centro y tres para pacientes y miembros de la comunidad local. Todos los cursos de yoga tuvieron una buena asistencia, y la mayoría de los participantes continuó durante los cinco días del curso.

Durante la fase formativa y la fase piloto se recopilaron datos sobre el uso de antidepresivos (fluoxetina). De los 1.753 pacientes examinados como positivos, 598 (34,1%) recibieron fluoxetina. Únicamente 148 (24,7%) de los que recibieron la medicación volvieron para recibir otra prescripción. Posiblemente ésta sea una infraestimación, porque es probable que los pacientes que recibieron sus antidepresivos en la última parte de la fase hayan renovado su prescripción después de finalizar la recogida de los indicadores de proceso.

De los 100 pacientes seleccionados para estudiar los motivos de cumplimiento, 77 pudieron ser entrevistados. Los motivos más frecuentes para no ser entrevistados fueron que el usuario no estaba en casa (61%) y que el equipo de evaluación no tenía la dirección correcta (22%).

Los resultados de este estudio se muestran en las tablas 4 y 5. El motivo más frecuentemente citado para no volver a entrevistar con la consejera de salud fue el económico: los pacientes eran jornaleros y no podían asistir a la clínica en días laborables. Otros motivos del incumplimiento fueron: estar al cuidado de niños y la molestia de tener que esperar largos períodos para entrevistarse con el médico y a la consejera de salud. Entre los motivos para cumplir con la intervención destacó el sentirse mejor tras haber recibido y practicado tratamientos tales como los ejercicios de respiración. Se demostró que recordar anticipadamente al paciente que debe volver para un seguimiento es un factor clave que aumenta el cumplimiento. A diferencia de los pacientes que cumplieron el tratamiento (75% de los cuales refirieron el recordatorio como motivo del cumplimiento), la mayoría de los pacientes no cumplidores (61%) refirieron no haber recibido ningún recordatorio. Los pacientes que cumplieron adujeron que uno de los motivos más importantes para volver fue que habían encontrado buena recepción para sus problemas por parte del equipo de intervención, el cual les había hablado de forma comprensiva, estableciendo una buena relación de confidencialidad. Los pacientes que cumplieron también refirieron tener apoyo por parte de la red social de su familia inmediata, amigos y otros parientes.

Las personas que respondieron, tanto en los grupos cumplidores como en los incumplidores, mostraron que recorda-

Tabla 4. Motivos frecuentemente mencionados para el cumplimiento de la intervención MANAS (n = 41)

- El paciente opinaba que el médico y la consejera de salud entendían el problema	38 (92%)
- Confianza en los efectos beneficiosos del tratamiento	37 (90%)
- Confianza en la capacidad del médico y la consejera de salud para manejar los problemas	37 (90%)
- Se sintió mejor con el tratamiento	36 (87%)
- Tuvieron un papel activo y, por lo tanto, un sentido de control durante el tratamiento	33 (80%)
- Fueron tratados con comprensión y respeto por el equipo	32 (78%)
- El tratamiento de estos problemas se ofrecía en el centro	31 (75%)
- Entrevistas de seguimiento flexibles	30 (73%)
- Envío de recordatorios para las entrevistas (carta/teléfono)	30 (73%)
- Tratamiento gratuito	26 (63%)
- Apoyo familiar en la práctica de técnicas como la respiración en casa	24 (58%)
- Acceso fácil al transporte	23 (56%)
- La familia lo animaba a continuar con el tratamiento	22 (53%)
- La familia opinaba que el individuo padecía una enfermedad que precisaba de consulta regular en instituciones de salud	14 (34%)
- Poco tiempo de espera para entrevistarse con el médico y la consejera de salud	13 (31%)

Tabla 5. Motivos habitualmente aducidos para el incumplimiento de la intervención MANAS (n = 36)

- Demasiado ocupado en el trabajo, no encuentra el momento para el tratamiento	18 (50%)
- Ha mejorado y no considera necesario un seguimiento	7 (19%)
- Está al cuidado de niños o de otros miembros de la familia	7 (19%)
- Larga espera para entrevistarse con el médico y a la consejera de salud	6 (16%)
- Efectos secundarios de la medicación	3 (8,3%)
- Dificultades con el acceso al transporte	3 (8,3%)
- Cambios en el estado de salud, por ejemplo, desarrollo de otras enfermedades	3 (8,3%)
- Distancia del hogar a la clínica	2 (5,5%)
- Transporte caro	2 (5,5%)
- Sentirse peor tras la última visita y no encontrar las indicaciones útiles	2 (5,5%)
- Urgencias familiares	2 (5,5%)

ban adecuadamente el proceso del programa, y se observaron pocas diferencias en la forma en que percibieron las intervenciones. Por ejemplo, la mayoría de los respondedores identificó el proceso de examen como útil para ayudarlos a comprender sus problemas, en especial, acordaban con el concepto de «tensión». La mayor parte de los pacientes recordaba el contenido de la sesión de psicoeducación inicial de la consejera de salud y refirió que lo más útil fueron las indicaciones sobre los ejercicios de respiración, que mejoraron la calidad del sueño y los problemas de sobrepeso. Los pacientes más cumplidores apreciaron que tenían una participación activa en su proceso de mejoría, lo que reforzaba su sentido de dominio y control sobre sus síntomas.

En conclusión, el principal resultado de la fase piloto fue la confirmación de la viabilidad de la intervención MANAS, en general, y del control de cumplimiento y los protocolos de

supervisión, en particular. Sin embargo, fue necesario incorporar una serie de modificaciones: *a)* inclusión de un protocolo de control del cumplimiento en la evaluación inicial del paciente, que explore los posibles factores de riesgo de incumplimiento y guíe el desarrollo de un plan cuidadoso para mejorar el cumplimiento en cada paso del proceso de suministro de la asistencia; *b)* sustitución de la terapia interpersonal de grupo por terapia interpersonal individual; *c)* confirmación del uso del yoga en un curso de 5 sesiones aplicado durante días laborables consecutivos, como componente de la intervención (de hecho, el yoga encontraba una amplia aceptación cultural como actividad promotora de la salud mental, y también podría mejorar la aceptación global de la intervención); *d)* empleo de indicadores de control estructurados, que permiten la supervisión y el control del programa por parte de un psiquiatra itinerante.

DISCUSIÓN

A nuestro entender, éste es el primer trabajo sistemático en un país de escasos recursos cuyo objetivo es desarrollar una intervención compleja para la integración del cuidado de los trastornos mentales comunes en la atención primaria habitual. Estos estudios se efectuaron antes de examinar la eficacia de la intervención MANAS en un ensayo aleatorizado por grupos. Hemos utilizado un método de tres pasos para el desarrollo de la intervención. Este método aportó un marco sistemático y, al mismo tiempo, fue suficientemente flexible para asegurar que los resultados de cada estadio plantearan cuestiones e informaran sobre el diseño de la fase posterior. En nuestra opinión, este tipo de preparación es crucial para asegurar la viabilidad de intervenciones complejas y su accesibilidad, y sirve para identificar una serie de problemas que deben estudiarse antes de efectuar un estudio de eficacia.

Cada una de las tres fases constituyó una experiencia de aprendizaje enriquecedora y dio lugar a mejoras en el desarrollo de la intervención final. Hemos sido capaces de demostrar la necesidad de este tipo de intervención, confirmando que alrededor del 12% de los pacientes asistidos en los centros de atención primaria sufre un trastorno mental común. Si bien el protocolo de intervención final continúa utilizando los tratamientos específicos que se habían contemplado originalmente, se incorporaron una serie de modificaciones clave para mejorar su viabilidad y aceptabilidad. Se señalan a continuación ocho ejemplos de estas modificaciones. En primer lugar, inicialmente se conceptualizó la terapia interpersonal como intervención grupal de 8-12 sesiones, sobre la base de datos disponibles de un ensayo en Uganda (8). Sin embargo, se comprobó que, en el contexto social de la atención primaria en Goa, el formato de grupo y el número de sesiones probablemente eran impracticables; por ello, se concibió el tratamiento sobre una base individualizada de 6 a 8 sesiones. En segundo lugar, el control del cumplimiento pasó de ser un componente periférico de la intervención a ser una característica central, que recorría toda la intervención, desde las primeras sesiones de psicoeducación en adelante, con una serie de estrategias orientadas al cumplimiento futuro. En tercer lugar, originalmente se previó que el consejero de salud se dedicara tanto al examen de cribado para la intervención como al suministro de ésta. Se demostró que ello no era viable, y se añadió un empleado de bajo coste (asistente sanitario) para administrar el instrumento de examen. En cuarto lugar, se amplió el campo de acción de los consejeros de salud,

para incluir una serie de actividades adicionales, como el control del cumplimiento y la vinculación entre el centro de salud y los recursos existentes en la comunidad. En quinto lugar, no se habían previsto criterios de elección de los centros, aparte del consentimiento por parte de éste. Sin embargo, se acordó que la falta de un espacio privado mínimo para el consejero de salud era un obstáculo insalvable, haciendo que el centro no fuera elegible. En sexto lugar, se confirmó el importante papel del yoga como medio para promover la salud mental y, posiblemente, para desestigmatizar la intervención MANAS. En séptimo lugar, se concluyó que la intervención debe ser precedida por un período de «prueba», durante el cual el equipo emplea un proceso de mapeo estructurado para familiarizarse con el centro de atención primaria y, por tanto, identificar y estudiar las posibles barreras físicas y logísticas. Finalmente, los indicadores de proceso permitieron establecer dianas realistas y apropiadas para el suministro y el control de la intervención.

La fase preparatoria también aportó una retroalimentación importante del contenido y la estructura del entrenamiento de los miembros del equipo, así como del contenido y el formato de los materiales utilizados en la intervención. En este artículo no se mencionan detalladamente todos los hallazgos por motivos de falta de espacio, aunque pueden obtenerse de los autores.

Deseamos volver a hacer hincapié en la importancia de la fase preparatoria como paso crucial antes de realizar estudios clínicos de intervenciones complejas en salud mental. Según nuestra experiencia, gracias a esta labor, la intervención MANAS se ha podido mejorar significativamente, al menos en cuanto a su viabilidad y aceptabilidad. Esperamos que estas modificaciones ayuden a mejorar la eficacia global de las intervenciones que actualmente se están realizando en su primera fase en 12 centros de atención primaria en Goa.

En conclusión, la mejor forma de prestar las complejas intervenciones requeridas por los trastornos mentales comunes es a través de equipos adecuadamente capacitados y motivados y que dispongan de una supervisión estructurada en el lugar de trabajo, así como de una firme dirección para mejorar su trabajo. Esto implica una clara designación de las funciones de cada miembro del equipo y mecanismos para controlar y resolver conflictos. La fase preparatoria nos ha dado la oportunidad de desarrollar un marco que hará más eficaz la seguridad, la calidad y la exhaustividad del posterior programa.

Agradecimientos

El proyecto MANAS ha sido patrocinado enteramente por Wellcome Trust a través de una beca doctoral de investigación clínica concedida a Vikram Patel. El proyecto se ha implantado a través de la colaboración entre London School of Hygiene and Tropical Medicine y tres instituciones de Goa: Sangath, el Directorate of Health Services, (Gobierno de Goa) y la Voluntary Health Association de Goa.

World Psychiatry 2008;7:39-46

Bibliografía

- Patel V. The epidemiology of common mental disorders in South Asia. *NIMHANS Journal* 1999;17:307-27.
- Chisholm D, Sekar K, Kumar KK et al. Integration of mental health care into primary care. Demonstration cost-outcome study in India and Pakistan. *Br J Psychiatry* 2000;176:581-8.
- Lopez A, Mathers CD, Ezzati M et al (eds). *Global burden of disease and risk factors*. Washington: Oxford University Press and the World Bank, 2006.
- Ustun TB, Sartorius N (eds). *Mental illness in general health care: an international study*. Chichester: Wiley, 1995.
- Ormel J, Von Korff M, Ustun TB et al. Common mental disorders and disability across cultures. Results from the WHO Collaborative Study on Psychological Problems in General Health Care. *JAMA* 1994;272:1741-8.
- Ustun T, Von Korff M. Primary mental health services: access and provision of care. In: Ustun TB, Sartorius N (eds). *Mental illness in general health care: an international study*. Chichester: Wiley, 1995:347-60.
- Araya R, Rojas G, Fritsch R et al. Treating depression in primary care in low-income women in Santiago, Chile: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:995-1000.
- Bolton P, Bass J, Neugebauer R et al. Group interpersonal psychotherapy for depression in rural Uganda: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:3117-24.
- Patel V, Chisholm D, Rabe-Hesketh S et al. Efficacy and cost-effectiveness of drug and psychological treatments for common mental disorders in general health care in Goa, India: a randomised, controlled trial. *Lancet* 2003;361:33-9.
- Verdeli H, Clougherty K, Bolton P et al. Adopting group interpersonal psychotherapy for a developing country: experience in rural Uganda. *World Psychiatry* 2003;2:114-20.
- World Health Organization. *Mental health: new understanding, new hope*. The world health report 2001. Geneva: World Health Organization, 2001.
- The Lancet Mental Health Group. Scale up services for mental disorders: a call for action. *Lancet* (in press).
- Bower P, Gilbody S, Richards D et al. Collaborative care for depression in primary care. Making sense of a complex intervention: systematic review and meta-regression. *Br J Psychiatry* 2006;189:484-93.
- Abas M, Baingana F, Broadhead J et al. Common mental disorders and primary health care: current practice in low-income countries. *Harv Rev Psychiatry* 2003;11:166-73.
- Cohen A. The effectiveness of mental health services in primary care: the view from the developing world. Geneva: World Health Organization, 2001.
- Petersen I. From policy to praxis: rethinking comprehensive integrated primary mental health care. Unpublished PhD thesis, University of Cape Town, 2000.
- Patel V. Recognition of common mental disorders in primary care in African countries: should "mental" be dropped? *Lancet* 1996;347:742-4.
- Patel V., Andrade C. Pharmacological treatment of severe psychiatric disorders in the developing world: lessons from India. *CNS Drugs* 2003;17:1071-80.
- Linden M, Lecrubier Y, Bellantuono C et al. The prescribing of psychotropic drugs by primary care physicians: an international collaborative study. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:132-40.
- Saxena S, Sharan P, Garrido Cumbrera M et al. World Health Organization's Mental Health Atlas 2005: implications for policy development. *World Psychiatry* 2006;5:179-84.
- Patel V, Kirkwood BR, Pednekar S et al. Gender disadvantage and reproductive health risk factors for common mental disorders in women: a community survey in India. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:404-13.
- Patel V, Kirkwood BR, Pednekar S et al. Risk factors for common mental disorders in women. Population-based longitudinal study. *Br J Psychiatry* 2006;189:547-55.
- Patel V, Kirkwood BR, Weiss H et al. Chronic fatigue in developing countries: population based survey of women in India. *BMJ* 2005;330:1190.
- Ali BS, Rahbar MH, Naeem S et al. The effectiveness of coun-

- sel ing on anxiety and depression by minimally trained counselors: a randomized controlled trial. *Am J Psychother* 2003; 57:324-36.
25. Lara MA, Navarro C, Navarrete L et al. Seguimiento a dos años de una intervención psicoeducativa para mujeres con síntomas de depresión, en servicios de salud para población abierta. *Salud Mental* 2003;26:27-36.
26. Campbell NC, Murray E, Darbyshire J et al. Designing and evaluating complex interventions to improve health care. *BMJ* 2007;334:455-9.

Proceso de suicidio, anuncio de suicidio y situación psicosocial de jóvenes con intentos de suicidio en una comunidad rural de Vietnam

DANUTA WASSERMAN¹, HUONG TRAN THI THANH^{1,2}, DUC PHAM THI MINH², MAX GOLDSTEIN¹, ANA NORDENSKIÖLD¹, CAMILLA WASSERMAN¹

¹Swedish National and Stockholm County Centre for Suicide Research and Prevention of Mental Ill-Health (NASP) at the Department of Public Health Sciences, Karolinska Institute, P.O. Box 230, SE-171 77 Stockholm, Sweden

²Hanoi Medical University, Hanoi, Vietnam

El objetivo del estudio fue explorar el proceso de suicidio, los anuncios de suicidio y la situación psicosocial de personas jóvenes con intento de suicidio en una comunidad rural en Hanoi, Vietnam. Se efectuaron entrevistas semiestructuradas, en un contexto comunitario, con 19 personas de 15-24 años que habían intentado suicidarse y fueron ingresadas consecutivamente en una unidad de cuidados intensivos. En 12 de los 19 casos, los primeros pensamientos suicidas apremiantes, diferenciados y constantes habían aparecido menos de un día antes del intento de suicidio. Sin embargo, en 16 casos, se habían verificado sufrimiento y pensamientos suicidas fugaces y leves hasta 6 meses antes del intento de suicidio. Cinco de los jóvenes habían planificado el suicidio de uno a tres días antes del intento. En conjunto, 13 hicieron algún anuncio de suicidio antes de su intento. Sin embargo, a su entorno le resultó difícil interpretar este anuncio. Doce de los 19 habían sido víctimas de abusos físicos regulares, y 16 habían sufrido violencia psicológica al menos un año antes del intento de suicidio. Dieciocho de los 19 jóvenes utilizaron pesticidas o raticidas en sus intentos de suicidio. Ninguno solicitó ayuda ni consultó en la comunidad a pesar de tener problemas psicosociales de larga duración. La medida de reducir la disponibilidad de medios de suicidio (p. ej., pesticidas o raticidas) en los países asiáticos debe complementarse con una estrategia de prevención de suicidios a largo plazo, dirigida al abandono escolar y a la violencia doméstica, así como de promoción de la capacidad de afrontar y comunicar los problemas psicológicos y sociales, así como el reconocimiento de los signos de sufrimiento y el anuncio de suicidio.

Palabras clave: intento de suicidio, anuncios de suicidio, situación psicosocial, estrategias preventivas

Durante los últimos 45 años, ha incrementado la mortalidad a causa de suicidio en algunos países desarrollados y en vías de desarrollo, tanto entre adultos como entre personas jóvenes (1-2). En función de la edad, el sexo y la localización, los intentos de suicidio son 10-40 veces más frecuentes que los suicidios consumados (3-5). Los resultados del estudio SUPRE-MISS (SUicide PREvention initiative-Multisite Intervention Study on Suicidal Behaviours), un estudio de intervención multicéntrico de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre conductas suicidas dentro de la iniciativa de prevención del suicidio, demuestran que los intentos, los planes y la ideación suicida varían en función de un factor de 10-14 entre los diferentes centros de estudio de los 10 países implicados en los 5 continentes (5). La relación entre los intentos de suicidio y los planes y pensamientos suicidas varía considerablemente. Los autores llegaron a la conclusión de que es necesario seguir investigando la idea del proceso de suicidio como evolución continua desde el pensamiento hasta los planes y el intento, y que el proceso depende aparentemente del contexto cultural (6).

Un estudio de China (6) observó que individuos más jóvenes tienen una mayor probabilidad de cometer actos poco o medianamente planificados que actos muy planificados. Las tentativas fueron clasificadas como de «poca planificación» cuando el tiempo entre el primer pensamiento relacionado con el suicidio y el intento de suicidio era inferior a dos horas. Se constató que los que cometieron actos poco planificados tenían una mayor probabilidad de haber experimentado un sufrimiento mayor que aquellos cuyas tentativas se caracterizaron como «muy planificadas» (6). La mayoría de suicidios poco planificados en el estudio fue realizada con pesticidas, a los que había fácil acceso en el hogar.

Los resultados del estudio SUPRE-MISS mostraron que, en los intentos de suicidio en China, el 71,6 % de las mujeres y el 61,5 % de los varones utilizaron pesticidas, en comparación con la India, en donde los utilizaron el 33,8 % de los varones y el

23,8 % de las mujeres (7). Los estudios de China e India llegaron a la conclusión de que es aconsejable la restricción del acceso a productos tóxicos, el almacenaje más seguro y la reducción de la toxicidad de las sustancias químicas agrícolas y los raticidas. Se sugirió una estrategia de prevención del suicidio, basada en la evidencia, centrada en la restricción de los medios mortales utilizados en los intentos suicidas (8, 9). Otras estrategias preventivas del suicidio implican un mayor reconocimiento del anuncio del suicidio (10-13) y un mayor reconocimiento de la depresión y del abuso de sustancias, sobre todo en las escuelas (14) y en los contextos de atención primaria (15).

Varias investigaciones en países occidentales han demostrado que el 48-84% de las personas que consumaron el suicidio, anunciaron repetidas veces sus intenciones de suicidio a las personas importantes de su entorno inmediato y a más de una persona. Las respuestas de las personas significativas frente al anuncio del potencial suicida y la falta de apoyo tienen un impacto en el curso del proceso de suicidio (13). A menudo, las personas significativas no son capaces de reconocer los anuncios de suicidio, debido a la falta de conocimientos, pero también porque sus propias actitudes ambivalentes y el comportamiento frente a personas autodestructivas pasan a un primer plano cuando se enfrentan a anuncios de suicidio.

Los anuncios de suicidio pueden dividirse en: anuncios verbales directos e indirectos, y anuncios no verbales directos o e indirectos. El «anuncio de suicidio verbal directo» se refiere a la clara expresión de las intenciones suicidas. El «anuncio de suicidio verbal indirecto» implica la expresión –de diversos modos– de un sentimiento de que uno se encuentra en una situación de desesperanza, que la vida no tiene sentido, que los actuales problemas no tienen solución, y que sería mejor desaparecer o morir. En el «anuncio no verbal directo», una persona suicida toma varios tipos de medidas para el intento de suicidio, como hacer acopio de fármacos, comprar pesticidas o raticidas o escribir cartas de despedida. Los «anuncios de suicidio no verbales indirectos»

tos» se refieren a la retirada, el aislamiento deliberado, el debilitamiento o la ruptura de vínculos con familia y amigos y/o la adopción de medidas concretas para poner los asuntos personales en orden antes de suicidarse.

El presente estudio se basó en una muestra de personas jóvenes con intentos de suicidio en una comunidad rural de Hanoi, Vietnam. El objetivo del estudio fue explorar el proceso de suicidio (desde la instauración de la idea suicida hasta la elaboración de planes de suicidio y el intento de suicidio), los anuncios de suicidio y la situación psicosocial de los que intentan suicidarse. La base teórica del estudio fue el modelo de estrés-vulnerabilidad y la noción de desarrollo de un proceso de suicidio (16, 17).

MÉTODOS

Procedimientos

Se estudió a todos los pacientes con intento de suicidio hospitalizados de agosto de 2001 a agosto de 2003 en la unidad de cuidados intensivos del Hospital del Distrito Socson en Hanoi. Los 29 pacientes con intento de suicidio de zonas rurales tenían una edad de 15-24 años y fueron seleccionados para realizar entrevistas minuciosas. Cuatro pacientes se habían mudado de la zona de cobertura, al momento de realizar el estudio, tres dieron direcciones incorrectas, y tres pacientes se negaron a participar, lo que dio un total de 19 entrevistas. Las entrevistas se efectuaron utilizando un procedimiento y un método uniformes. El intervalo medio de tiempo entre el intento de suicidio y la entrevista fue de 5-6 meses (intervalo, 1-11 meses).

Las entrevistas duraron hasta dos horas y fueron realizadas por uno de los autores (HT). El sitio fue elegido por los participantes. En 14 casos se trataba del domicilio de los participantes, en tres, del centro de salud comunitario, y en dos, del arrozal. Se recopilaron los datos sociodemográficos basales, y después se efectuaron las entrevistas semiestructuradas, las cuales permitían que los participantes describieran libremente el curso de los acontecimientos. Sin embargo, en cada caso, se plantearon preguntas estructuradas que cubrían los siguientes aspectos:

- I. Relaciones familiares y situación psicosocial como factores de riesgo o de protección.
- II. Presencia de anuncios de suicidio antes de la tentativa.
- III. Desarrollo del proceso de suicidio, desde los pensamientos suicidas hasta los planes y la tentativa de suicidio.

En la tabla 1 se presentan las preguntas detalladas planteadas durante la entrevista.

Los registros de las entrevistas fueron traducidos al inglés y después fueron interpretados por cinco personas (MG, AN, HT, CW, y DW) independientemente. Después de la revisión cuidadosa de los registros de las entrevistas, se utilizó una codificación basada en el concepto teórico del desarrollo del proceso de suicidio y en el tipo de anuncios de suicidio empleado. Un grupo de revisión de expertos investigadores cualificados del Swedish National and Stockholm County Centre for Suicide Research and Prevention of Mental Ill-Health (NASP) analizó el esquema de codificación y las decisiones de codificación. Los análisis se basaron en los tres temas seleccionados, enumerados antes, y en las descripciones narrativas de los casos. En cada entrevista se identificaron las respuestas a los temas seleccionados que posteriormente fueron agrupadas.

Tabla 1. Preguntas estructuradas planteadas en la entrevista

Área I. Preguntas referentes a relaciones familiares y situación psicosocial

Tema 1. Motivos del intento de suicidio

- Describe los motivos que te llevaron al intento de suicidio

Tema 2. Capacidad de solicitar ayuda

- ¿Intentaste solicitar ayuda y consejos y comunicar tus necesidades, cuando tuviste dificultades en tu vida cotidiana?

Tema 3. Salud mental y problemas de alcohol entre los miembros de la familia

- ¿Hay alguien en tu familia con problemas de salud mental?
- ¿Hay alguien en tu familia con problemas con el alcohol?
- ¿Alguien en tu familia ha realizado un intento de suicidio?
- ¿Alguien en tu familia se ha suicidado?

Tema 4. Violencia

- ¿Alguna vez has sufrido abusos físicos por parte de tu familia o tus compañeros?
- ¿Alguna vez has sufrido abusos psicológicos por parte de tu familia o tus compañeros?

Tema 5. Apoyo de la familia y los compañeros

- Describe tu situación familiar
- Describe tus relaciones con los miembros de tu familia
- ¿Alguna vez has tenido necesidad de apoyo económico de tu familia o de un compañero?
- ¿Alguna vez has tenido necesidad de apoyo psicosocial de tu familia o de un compañero?
- ¿Alguna vez has recibido apoyo económico de tu familia o de un compañero?
- ¿Alguna vez has recibido apoyo psicosocial de tu familia o de un compañero?

Área II. Preguntas relacionadas con los diferentes tipos de anuncios de suicidio

- ¿Contaste a los miembros de tu familia, a tus amigos o a vecinos explícitamente que tenías la intención de acabar con tu vida? [*anuncio verbal directo*]
- ¿Contaste a los miembros de tu familia, a tus amigos o a vecinos implícitamente que pensabas que la vida no valía la pena, que querías desaparecer de esta vida, que ibas a romper con la vida o que veías la muerte como una solución, etc? [*anuncio verbal indirecto*]
- ¿Te preparaste de algún modo para el intento de suicidio (p. ej., guardar píldoras o comprar pesticidas o raticidas, o escribir una carta de despedida)? [*anuncio no verbal directo*]
- ¿Hiciste algo como pagar deudas, despedirte, escribir tu última voluntad, romper vínculos con tu familia, aislándote o retirándote deliberadamente una vez tomada la decisión de suicidarte? [*anuncio no verbal indirecto*]

Área III. Preguntas acerca del proceso de suicidio

Tema 1. Intentos de suicidio anteriores y pensamientos suicidas

- ¿Habías intentado suicidarte antes?
- ¿Cuándo pensaste por primera vez en suicidarte?
- ¿Cuándo sentiste por primera vez ideas de suicidio leves; pensamientos suicidas fugaces y esporádicos; pensamientos suicidas apremiantes y claros, y pensamientos suicidas constantes?

Tema 2. Plan de suicidio y probabilidad de detección después del intento de suicidio

- ¿Tenías un plan antes del intento de suicidio?
- ¿Cuál era tu plan?
- ¿Cuánto tiempo antes planeaste el intento?
- ¿Tomaste alguna medida para que no te encontraran?
- ¿Tenías a alguien cerca en el momento del intento de suicidio?

Tema 3. Método

- ¿Qué método empleaste para el intento de suicidio?
- ¿Por qué?
- ¿Cómo accediste a lo que necesitabas? (en la propia casa, por medio de vecinos, compra)

Tema 4. Sentimientos retrospectivos tras el intento de suicidio

- ¿Cómo te has sentido después del intento o los intentos de suicidio?

Participantes

Diez mujeres y nueve varones participaron en las entrevistas. La edad media de los individuos fue de 19,5 años (intervalo, 15-24 años). Cinco de los 19 individuos estaban casados. Quince habían abandonado los estudios (de primaria o secundaria). Los padres de 12 de ellos tenían formación primaria, mientras que los padres de siete entrevistados habían llegado a secundaria. La mayoría de los participantes carecía de *aficiones*, a excepción de un varón que se interesaba por el fútbol. Ninguno de los individuos había intentado suicidarse con anterioridad. En 18 de los individuos se estableció el diagnóstico de X68 (autolesión intencionada por exposición a pesticidas o raticidas), conforme a la CIE-10, mientras que en un individuo se estableció el diagnóstico de X83 (autolesión intencionada por otros medios específicos). Los médicos no establecieron diagnósticos psiquiátricos en ninguno de los individuos durante la estancia hospitalaria después de su intento de suicidio. Su tratamiento hospitalario duró de uno a tres días.

RESULTADOS

Área I. Relaciones familiares y situación psicosocial como factores de riesgo o de protección

Tema 1. Motivos para el intento de suicidio

El conflicto personal fue el motivo principal del intento de suicidio en 18 pacientes. Siete realizaron el intento de suicidio después de haber sido reñidos por sus padres; cinco, después de haberse peleado con sus parejas, y dos, después de haberse peleado con otros miembros de la familia. En tres casos, el acto se produjo después de que un progenitor interfiriera en la vida amorosa del individuo; en uno, después de que un progenitor se negara a darle dinero para comprar un regalo de cumpleaños a un amigo, y en uno, porque el individuo se sentía triste.

«[...] Me sentía muy triste y deprimido y no quería seguir sufriendo más por culpa de mi madre. Pensé que la muerte podría liberarme de mi actual horrible vida [...]» (Participante 4, varón).

«[...] Seguía culpabilizándome incluso estando sobrio. Me fui corriendo a casa de mis padres y les dije lo que había ocurrido. Mis padres también me pegaron y me mandaron volver a casa. No tengo amigos en quien confiar. Pensé que morir era la solución [...]» (Participante 17, mujer).

Tema 2. Capacidad de solicitar ayuda

Ninguno de los que intentó suicidarse buscó ayuda, consultó o se comunicó con sus padres, familiares o los servicios de la comunidad con respecto a las dificultades en sus vidas durante el año anterior al intento de suicidio.

Tema 3. Salud mental y problemas de alcohol entre los miembros de la familia

Cuatro de los participantes tenían padres (2) o maridos (2) alcohólicos. Uno de ellos tenía un hermano mayor con problemas de abuso de sustancias. Ninguno de ellos tenía familiares con problemas de salud mental o que hubieran intentado suicidarse o se hubieran suicidado.

Tema 4. Violencia

Diez de las personas jóvenes con intento de suicidio eran golpeados regularmente por sus padres. Ello ocurría «*todo el tiempo*» y «*sin motivo*». Dos de las cuatro mujeres recién casadas que habían intentado suicidarse sufrían regularmente violencia de género.

Dieciséis de los que intentaron suicidarse habían sufrido abusos psicológicos por parte de su familia al menos un año antes del intento de suicidio, habiendo sido sometidos a constantes reprimendas, inculpaciones y críticas, o recibidos reproches de una manera que los hacía sentir culpables y tristes.

Tema 5. Apoyo de las familias y los compañeros

Catorce de los participantes solicitaron ayuda económica de sus padres, y cuatro la recibieron. Dieciséis indicaron que habían pedido apoyo psicológico y moral a sus padres y familia, pero ninguno de ellos lo recibió.

«[...] A veces sentía que mi vida no tenía significado, y quería acabar con ella. Soy el único hijo varón, pero la mayor parte de los miembros de mi familia apenas me ha hablado. Se supone que al único varón se lo trata muy bien, pero en mi caso parecía ocurrir todo lo contrario. Casi cada día me culpabilizaban de varias cosas durante las comidas. Me trataban incluso peor que a un perro [...]» (Participante 4, varón).

«[...] Mi marido jugaba cada día, y su comportamiento tuvo influencia en nuestra economía familiar. Intenté decirselo, pero no cambió. Aquel día, mi marido volvió a jugar. Yo estaba muy enfadada, y tuvimos un enfrentamiento. Sentí que la vida no merecía ser vivida y salí a comprar el raticida [...]» (Participante 15, mujer).

«[...] Tuve que pagar la matrícula de 20.000 Dong vietnamitas (es decir, alrededor de 1,20 euros). Mi padre no quiso dármelos. Pensé que no se trataba de una suma demasiado elevada de dinero. En ese momento, mi padre bebía mucho y me regañaba todo el tiempo. Me sentí triste e intenté suicidarme [...]» (Participante 5, varón).

Área II. Anuncios de suicidio

Tres de los 19 participantes efectuaron anuncios verbales directos de suicidio. Dieciséis de los 19 sintieron una profunda frustración con su situación vital durante al menos seis meses antes de su intento de suicidio, y 10 de ellos, al menos durante un año; pero fueron incapaces de expresar verbalmente a sus familias no sólo que los ayudaran, sino también sus pensamientos suicidas fugaces y vagos.

Siete de los 19 participantes comunicaron a sus amigos o iguales su sufrimiento y sus deseos de desaparecer de la vida. Sin embargo, tuvieron miedo de la autoexposición y las repercusiones negativas. Asimismo, pensaban que era «enfermizo» tener ideas de suicidio y que era más fácil hablar de infelicidad, desesperación y sufrimiento. Se observó una clara discrepancia entre lo que las personas jóvenes expresaban verbalmente y la desesperación que sentían. Estaban avergonzados y opinaban que podrían sobreponerse solos sin intervención externa. Querían dar la impresión de ser fuertes. Se alternaron los sentimientos de ser fuertes y los sentimientos de ser inútiles y de no tener valor alguno. Tampoco expresaron los sentimientos de ansiedad y miedo.

Diez de los jóvenes expresaron su sufrimiento de forma no verbal a través de conductas desviadas y debilitando o rompiendo los vínculos con sus familias. También encontraron el momento para comprar raticidas en una tienda. Dos de los 19 entrevistados escribieron una carta de despedida antes del intento de suicidio.

Área III. Proceso de suicidio

Tema 1. Intentos de suicidio anteriores y pensamientos suicidas

En 12 individuos, los primeros pensamientos de suicidio pasaron a ser pensamientos agobiantes, apremiantes y constantes menos de un día antes del intento de suicidio. En cinco casos, los pensamientos suicidas se hicieron insoportables de uno a tres días antes del intento. Un varón tuvo pensamientos suicidas muy apremiantes y esporádicos durante alrededor de un año antes del intento.

Al menos seis meses antes del intento de suicidio, 16 de los 19 individuos estaban «muy tristes», «querían llorar», se sentían «incómodos», sentían «autocompasión» y opinaban que su «vida no tenía sentido» y que no valía la pena vivirla. Querían desaparecer o romper con la vida. En ocasiones, pensaban que la muerte podía ser una solución a sus problemas. Tenían pensamientos suicidas vagos y fugaces que podían desaparecer rápidamente y volver de igual modo en respuesta a nuevas o renovadas tensiones. Diez de las personas se habían sentido profundamente angustiados durante al menos un año antes de su intento de suicidio. Únicamente dos opinaban que estos pensamientos suicidas vagos y fugaces eran graves o podían llevar a un acto suicida. Casi todos ellos creían que su intento de suicidio se debió a circunstancias accidentales. La información respecto al proceso de suicidio y la presencia de pensamientos suicidas fue poco clara en un participante. Todas las personas jóvenes estudiadas deseaban que sus dificultades pasaran sin que ellos mismos u otros tuvieran que tomar medidas activas, y que sus vidas serían mejores en el futuro.

Tema 2. Plan de suicidio y probabilidad de detección después del intento de suicidio

Cinco personas habían planeado el suicidio durante uno a tres días antes del intento de suicidio.

«[...] Había planeado el suicidio dos días antes de intentarlo. Aquella mañana compré seis o siete frascos de raticida. Después de terminar el trabajo en el campo y en casa, tomé el raticida aproximadamente a las 17:00 horas, porque mi marido a menudo estaba bebido y me pegaba con frecuencia [...]» (Participante 17, mujer).

Todos los entrevistados jóvenes consideraban que era bastante improbable que su intento de suicidio pudiera ser interrumpido o que una intervención externa pudiera salvarlos. Por otro lado, 14 individuos tenían alguien cerca o presente cuando llevaron a la práctica su tentativa de suicidio.

«[...] Como siempre, durante la cena, mi madre me culpabilizó repetidas veces de varias cosas. Además, mi hermana mayor vino a casa y apoyó a mi madre en el modo en que me estaba hablando. Me sentí muy triste, porque pen-

saba que yo tenía razón, aunque mi madre y mi hermana me estuvieran inculcando. Estaba cansado después de un largo día de trabajo, y muy irritable. Yo no tenía ninguna esperanza de cambios de mi vida. Dejé de comer, salí de la sala de estar y fue a mi dormitorio. Se trata de un pequeño espacio al lado de la sala, separado por una cortina. Sin vacilar, vertí un paquete de pesticida en mi boca [...]» (Participante 4, varón).

Tema 3. Método

Nueve individuos utilizaron pesticidas en su intento de suicidio, otros nueve emplearon raticidas, y un varón utilizó medicación a la que era alérgico. Las personas jóvenes entrevistadas manifestaron que los raticidas son baratos y los pesticidas son fáciles de adquirir en las zonas rurales.

«[...] porque el raticida era barato y fácil de adquirir. Primero, quisimos usar un cable eléctrico [para colgarnos], pero esta vía [el raticida] era más rápida [...]» (Participante 7, varón).

Tema 4. Sentimientos retrospectivos tras el intento de suicidio

Ocho de los individuos sintieron arrepentimiento, otros ocho se sintieron avergonzados, dos tenían sentimientos de fracaso y vergüenza, y uno no tenía claridad en cuanto a sus sentimientos.

«[...] Me sentí cansado y arrepentido de mis actos. Me da cuenta de que mis padres tenían razón y de que yo había fracasado [...]» (Participante 6, varón).

«[...] Estaba muy triste y deprimido, y ya no quería sufrir más por culpa de mi madre. Pensé que la muerte podría liberarme de mi actual horrible vida. Lamentablemente mi acción fue descubierta, y me sentí fracasado. Estaba triste por no haber podido suicidarme. Los rumores sobre mi tentativa se propagarán, y lo tendré que sufrir toda mi vida.» (Participante 4, varón).

DISCUSIÓN

Metodología

Las entrevistas fueron realizadas después del tratamiento, fuera de las condiciones hospitalarias, confidencialmente y en un ambiente empático. Estas condiciones ayudaron a que los respondedores pudieran expresar libremente sus experiencias, lo que también incluía aspectos positivos y negativos de su estancia en planta. Sin embargo, es posible que no hayan expresado completamente sus experiencias, por dos motivos. En primer lugar, algunos individuos fueron entrevistados 10-11 meses después de su intento, por lo que podían haber olvidado algunos detalles sobre los acontecimientos pasados. En segundo lugar, es posible que no hayan deseado recordar las circunstancias negativas que dieron lugar al intento de suicidio, por lo que pudieron eludir responder a preguntas emocionalmente dolorosas. La tasa de retiradas (alrededor del 30%, es decir 10 de los 29 pacientes seleccionados consecutivamente) limita la generalización de los resultados de este estudio. Los intentos de suicidio que no fueron hospitalizados no se incluyeron en el estudio.

Comunicación de suicidio y duración del proceso de suicidio

El anuncio de suicidio es una manifestación del estilo personal, que refleja la capacidad de una persona de solicitar ayuda. A efectos de la prevención del suicidio, puede resultar importante descubrir las diferentes manifestaciones del anuncio de suicidio, así como la desesperación de la persona y los motivos del intento de suicidio. En el presente estudio, siete de los 19 jóvenes utilizaron formas verbales indirectas de anuncio de suicidio, y tres dieron anuncios verbales directos de suicidio.

Diez de los 19 pacientes sintieron que se encontraban en situación desesperada y experimentaron un sufrimiento profundo y prolongado durante al menos un año antes de su intento de suicidio. Dieciséis de los 19 experimentaron una tristeza intensa y constante, así como pensamientos suicidas fugaces y vagos, y sintieron que su «vida carecía de sentido», durante un período variable entre una semana a seis meses antes de su intento de suicidio. Sin embargo, fueron incapaces de comunicar constructivamente a sus padres o a otros miembros de la familia sus sentimientos. La incapacidad de solicitar ayuda y comunicar en un diálogo su sufrimiento y la necesidad de apoyo psicológico o económico fue evidente en casi todas las personas estudiadas. El hecho de que los pensamientos suicidas vagos y fugaces, que dependen de situaciones vitales angustiantes, no se tomen en serio también se observa en pacientes en culturas occidentales (18, 19).

El tiempo entre el primer pensamiento suicida diferenciado y apremiante y el intento de suicidio fue breve (menos de un día) en 12 de los 19 jóvenes, y de uno a tres días en 5 de los 19. A pesar de ello, habían experimentado pensamientos suicidas vagos y fluctuantes en los meses precedentes, y 13 de ellos habían efectuado alguna forma de anuncio de suicidio. Sin embargo, a terceros les puede resultar complicado interpretar la comunicación indirecta, y únicamente tres personas utilizaron el anuncio directo de suicidio.

En esta investigación, los respondedores únicamente percibieron como pensamientos suicidas aquellos pensamientos muy diferenciados, constantes y apremiantes centrados en el suicidio y experimentados poco antes del intento de suicidio. El estudio de la presencia de pensamientos suicidas resulta complicado desde el punto de vista metodológico, ya que requiere una metodología de entrevista cuantitativa. Las experiencias obtenidas en este estudio demuestran que es necesario un posterior desarrollo de los conceptos y medidas utilizados, así como de la interpretación.

Cinco de los 19 jóvenes presentaron algún tipo de plan suicida de uno a tres días antes del intento de suicidio. Los resultados de estudios occidentales también demuestran que las personas jóvenes tienen un proceso breve de suicidio (20, 21). En esta investigación, el tiempo de decisión corto fue utilizado por personas jóvenes con intento de suicidio para comprar raticidas o pesticidas. Si se les hubiera enseñado a comunicar sus sentimientos o si otras personas importantes hubieran comprendido con anterioridad su sufrimiento, posiblemente habrían sido capaces de hablar con alguien en lugar de comprar el veneno.

A partir del análisis narrativo se evidenció que las personas jóvenes de nuestro estudio manifestaron su sufrimiento de diversos modos, a menudo a través de una conducta desviada, no sólo hacia sus familias, sino también hacia la comunidad inmediata. La mayoría de los jóvenes sintieron una falta de aceptación en la comunidad, y este sentimiento exacerbó su conducta desviada y dio lugar al aislamiento. La ausencia de comunicación constructiva y diálogo también es una característica en personas que intentan suicidarse en países occidentales (13).

Un estudio de adultos con intento de suicidio en Suecia (13) ha demostrado que un silencio casi total no fue una respuesta infrecuente al anuncio de suicidio de la persona. La ansiedad, el miedo y las tensiones crecieron en silencio, los problemas se hicieron irresolubles y agobiantes; en algunos casos, se verificaron características agresivas en la manera en que otras personas significativas trataban a la persona sufriende suicida. En otros estudios occidentales se ha visto que los miembros de la familia pueden mostrar indiferencia, ambivalencia y, en algunos casos, rabia y hostilidad –incluso deseos explícitos de muerte– hacia la persona suicida (22-25). Esta ausencia de buena comunicación y diálogo no parece ser característica de las familias jóvenes rurales vietnamitas que se estudiaron en este contexto.

En un estudio chino (6), se describió la asociación entre impulsividad, acciones suicidas poco planificadas y acontecimientos vitales agudos. Los resultados de nuestros estudios confirman el papel importante de estos factores estresantes agudos y prolongados en el proceso de suicidio.

Dada la elevada proporción de suicidios poco planificados realizados con pesticidas almacenados en el hogar, Phillips *et al.* (26) recomendaron restringir la accesibilidad de estos productos como una estrategia eficaz de prevención del suicidio. Si bien se trata de una medida importante, la restricción de medios para cometer suicidio puede únicamente posponer los actos suicidas. A partir de las entrevistas en el presente estudio, otra estrategia igual de importante puede ser enseñar a personas jóvenes y a sus padres a utilizar las capacidades de comunicación y afrontamiento, en lugar de caer en la violencia y el castigo cuando se plantean problemas en la vida cotidiana.

El bajo nivel de educación de los padres de personas que intentaron suicidarse pudo constituir una limitación para su capacidad de comprender los avisos de sufrimiento de sus hijos. Sin embargo, los mismos problemas pueden darse en otras familias, con hijos suicidas de padres con alto nivel de educación (20, 21). Las barreras características de la cultura vietnamita, en la que no es habitual hablar sobre problemas emocionales, tienen un valor de explicación limitado, ya que la falta de comunicación entre padres y jóvenes suicidas también es un problema observado en estudios occidentales (13, 20, 21).

Percepción de apoyo de la familia

Las personas jóvenes en el presente estudio sintieron, profunda y amargamente, que no recibieron apoyo práctico, económico ni psicológico en el momento de estar fuertemente angustiados. Además, 15 de los 19 jóvenes habían abandonado los estudios primarios o secundarios. No se había producido ninguna reacción por parte de la escuela, la sociedad o la familia.

La WPA ha lanzado recientemente el Programme on Global Child Mental Health (www.globalchildmentalhealth.com), en cooperación con la OMS y la International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions (IACAPAP), el cual sitúa los abandonos escolares en el foco de las intervenciones destinadas a prevenir problemas mentales y suicidios. El abandono escolar es uno de los indicadores más significativos de trastorno mental y problemas mentales, de los que los intentos de suicidios y los suicidios son la última consecuencia.

Prevención del suicidio

¿Es posible prevenir el suicidio a través de la detección del anuncio de suicidio y del sufrimiento? Resulta complicado juzgar si este tipo de intervención podría prevenir los intentos de suici-

dio en personas jóvenes vietnamitas. Sin embargo, parece importante complementar las medidas de restricción de productos altamente tóxicos y letales utilizados para el suicidio con algún tipo de estrategias psicosociales. Deben evaluarse estrategias psicosociales destinadas a las personas jóvenes en riesgo, como las que abandonan el colegio, enfatizando la enseñanza y la práctica de la comunicación interfamiliar de los problemas y el sufrimiento. Otra estrategia importante es enseñar a los jóvenes a buscar otras personas para un diálogo, si falla el apoyo familiar.

A partir del modelo de estrés-vulnerabilidad, la conducta suicida se produce cuando existe un desequilibrio entre los factores de riesgo y los factores de protección. En nuestro estudio, hemos observado que los conflictos personales y la falta de apoyo son el principal motivo de los intentos de suicidio. Habitualmente, los intentos de suicidio se produjeron después de abusos físicos o psicológicos, como inculpación o recriminaciones por parte de padres o maridos de los entrevistados. Este tipo de fenómenos queda reflejado en las estrategias de la OMS para prevenir la violencia doméstica y evitar el maltrato de niños y de la pareja (27).

Estresantes psicológicos ambientales como factores de riesgo de intento de suicidio

Las tentativas de suicidio y el suicidio constituyen conductas complejas, que no se deben a una única enfermedad o a un único problema social o psicológico. Suelen existir varios factores de interacción –como trastornos psiquiátricos, enfermedades físicas, trastornos de la personalidad y factores estresantes– que pueden desembocar en una conducta suicida en momentos de sufrimiento breve o prolongado. En este estudio, no se establecieron diagnósticos de investigación concernientes a trastornos psiquiátricos. Tampoco se encontraron comentarios sobre trastornos psiquiátricos o de la personalidad en los registros hospitalarios. No se sabe si estas personas jóvenes padecían algún tipo de depresión, trastornos de estrés postraumático o trastornos de personalidad. Únicamente se especificó su método de intento de suicidio, la utilización impulsiva de pesticidas y raticidas. En algunos suicidas adultos y en muchos suicidas jóvenes, la impulsividad es una característica destacada de la personalidad. Su vulnerabilidad genética subyacente puede expresarse en una situación de estrés (28, 29). En un estudio reciente (30), tanto personas sanas como suicidas caracterizadas por un tipo de personalidad «irritable y hostil», el cual a menudo se asocia a la impulsividad, mostraron modificaciones en el sistema genético implicado en la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.

El papel de los factores de protección –como la capacidad de resolver problemas, solicitar ayuda y mantener buenas relaciones con la familia y otras personas cercanas– parece ser importante para la reducción del estrés. Las malas relaciones y las estrategias inapropiadas de resolución de problemas pueden expresarse en la falta de solicitud de ayuda y, como ha demostrado este estudio, en intentos de suicidio en momentos de sufrimiento. El papel de los «estresantes ambientales psicológicos» en el riesgo de suicidio ha sido relativamente poco explorado en relación con las estrategias preventivas del suicidio. Quisiéramos alentar la realización de estudios más cualitativos enfocados en el proceso de suicidio y los anuncios de suicidio, y en los estresantes a corto y largo plazo en la conducta suicida.

Conclusiones

Las intervenciones psicosociales bajo la forma de programas dirigidos al abandono escolar, la violencia doméstica, la comu-

nicación y las capacidades de afrontar el sufrimiento deben complementar la conocida estrategia de prevención del suicidio mediante la reducción de la disponibilidad de medios letales de suicidio e intentos de suicidios, como pesticidas y raticidas.

World Psychiatry 2008; 7:47-53

Bibliografía

1. Bertolote JM. Suicide in the world: an epidemiological overview 1959-2000. In: Wasserman D (ed). *Suicide – an unnecessary death*. London: Dunitz, 2001:3-10.
2. Wasserman D, Cheng Q, Jiang GX. Global suicide rates among young people aged 15-19. *World Psychiatry* 2005;4:114-20.
3. Platts S, Bille-Brahe U, Kerkhof A et al. Parasuicide in Europe: the WHO/EURO multicentre study on parasuicide. I. Introduction and preliminary analysis for 1989. *Acta Psychiatr Scand* 1992;85:97-104.
4. Schmidtke A, Bille-Brake U, De Leo D et al (eds). *Suicidal behaviour in Europe: results from the WHO/EURO multicentre study on suicidal behaviour*. Göttingen: Hogrefe and Huber, 2004.
5. Bertolote JM, Fleischmann A, De Leo D et al. Suicide attempts, plans and ideation in culturally diverse sites: the WHO SUPREMISS community survey. *Psychol Med* 2005;35:1457-65.
6. Conner KR, Phillips M, Meldrum S et al. Low-planned suicides in China. *Psychol Med* 2005;35:1197-204.
7. Fleischmann A, Bertolote JM, De Leo D et al. Characteristics of attempted suicides seen in emergency-care settings of general hospitals in eight low- and middle-income countries. *Psychol Med* 2005;35:1467-74.
8. World Health Organization. *Guidelines on the management of public health pesticides*. Report of the WHO Interregional Consultation, Chiang Mai, 25-28 February 2003. Geneva: World Health Organization, 2003.
9. Mann JJ, Apter A, Bertolote J et al. Suicide prevention strategies: a systematic review. *JAMA* 2005;294:2064-74.
10. Robins E, Gassner S, Kayes J et al. The communication of suicidal intent: a study of 134 consecutive cases of successful (completed) suicide. *Am J Psychiatry* 1959;115:724-33.
11. Yessler PG, Gibbs JJ, Becker HA. On the communication of suicidal ideas. I. Some sociological and behavioral considerations. *Arch Gen Psychiatry* 1960;3:612-31.
12. Rudestam KE. Stockholm and Los Angeles: a cross-cultural study of the communication of suicide intent. *J Consult Clin Psychol* 1971;36:82-90.
13. Wolk-Wasserman D. Suicidal communication of persons attempting suicide and responses of significant others. *Acta Psychiatr Scand* 1986;73:481-99.
14. Shaffer D, Gould M. Suicide prevention in schools. In: Hawton K, van Heeringen K (eds). *Suicide and attempted suicide*. Chichester: Wiley, 1999:645-60.
15. Rutz W, von Knorring L, Walinder J. Long term effects of an education programme for general practitioners given by Swedish committee for the prevention and treatment of depression. *Acta Psychiatr Scand* 1992;85:83-8.
16. Mann JJ. The neurobiology of suicide. *Nature Med* 1998;4:25-30.
17. Wasserman D. A stress-vulnerability model and the development of the suicidal process. In: Wasserman D (ed). *Suicide – an unnecessary death*. London: Dunitz, 2001:13-27.
18. Wolk-Wasserman D. Contact of suicidal neurotic and prepsychotic/psychotic patients and their significant other with public care institutions before the suicide attempt. *Acta Psychiatr Scand* 1987;75:358-72.
19. Wolk-Wasserman D. Contact of suicidal alcohol and drug abuse patients and their significant other with public care institutions before the suicide attempt. *Acta Psychiatr Scand* 1987;76:394-405.

20. Runeson BS, Beskow J, Waern M. The suicidal process in suicides among young people. *Acta Psychiatr Scand* 1996;93:35-42.
21. Runeson BS. Suicide and mental disorder in Swedish youth. Dissertation, University of Goteborg, 1990.
22. Richman J, Rosenbaum M. A clinical study of the role of hostility and death wishes by the family and society in suicidal attempts. *Isr Ann Psychiatry Relat Discipl* 1970;8:213-31.
23. Rosenbaum M., Richman J. Suicide: the role of hostility and death wishes from the family and significant others. *Am J Psychiatry* 1970;126:128-31.
24. Richman J. The family therapy of attempted suicide. *Fam Process* 1979;18:131-42.
25. Richman J. Symbiosis, empathy, suicidal behavior, and the family. *Suicide and Life-Threatening Behavior* 1978;8:139-48.
26. Phillips MR, Yang G, Zhang Y et al. Risk factors for suicide in China: a national case-control psychological autopsy study. *Lancet* 2002;360:1728-36.
27. Krug EG, Dahlberg LL, Murcy JA et al (eds). *World report on violence and health*. Geneva: World Health Organization, 2002.
28. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003;301:386-9.
29. Wasserman D, Geijer T, Sokolowski M et al. Nature and nurture in suicidal behavior - the role of genetics: some novel findings concerning personality traits and neural conduction. *KI's Special Issue on Neuroscience* (in press).
30. Wasserman D, Geijer T, Sokolowski M et al. Genetic variation in the hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) axis regulatory factor, T-box 19, and the angry hostility trait. *Genes, Brain and Behavior* (in press).

Asistencia mental comunitaria en África: opiniones de los profesionales de la salud mental

ATALAY ALEM¹, LARS JACOBSSON², CHARLOTTE HANLON³

¹Department of Psychiatry, Addis Ababa University, P.O. Box 19241, Addis Ababa, Ethiopia

²Department of Psychiatry, University of Umea, Sweden

³Health Services Research Department, Section of Epidemiology, Institute of Psychiatry, London, UK

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha propuesto desde hace tiempo el desarrollo de servicios de salud mental comunitarios en todo el mundo. Sin embargo, en la mayoría de los países africanos, los avances en la asistencia de salud mental en la comunidad todavía se ven obstaculizados por la falta de recursos, y la atención psiquiátrica especializada se brinda esencialmente en grandes hospitales mentales centrales. Ha llegado otra vez el momento de reconsiderar la dirección de la asistencia de salud mental en África. A partir de una pequeña encuesta realizada a una serie de profesionales experimentados de la salud mental en el África subsahariana, se analizan las implicaciones de un posible enfoque de asistencia de salud mental comunitaria en África. Existe un acuerdo generalizado de que los servicios de salud mental deben estar integrados en la atención primaria. Un aspecto importante para el éxito con este modelo es la provisión de una supervisión apropiada y una formación continua de los trabajadores en atención primaria. Se hace hincapié en la importancia de la colaboración entre la medicina moderna y los curanderos tradicionales. El artículo finaliza con una petición a la OMS para que tome la iniciativa y desarrolle servicios de salud mental conforme a las necesidades especiales y a las condiciones socioculturales prevalentes en el África subsahariana.

Palabras clave: África, asistencia de salud mental en la comunidad, atención primaria, formación continua

Actualmente, en los países occidentales, los servicios de salud mental comunitarios se están convirtiendo en el modelo preferido de atención psiquiátrica, a diferencia de los servicios de salud más tradicionales basados en la atención hospitalaria. La Organización Mundial de la Salud (OMS) propone este tipo de enfoques, no sólo en los países occidentales de ingresos medios a altos, sino también en los países en desarrollo, o países con bajos ingresos (1). En el contexto occidental se conocen perfectamente los diferentes aspectos involucrados en el modelo basado en los servicios comunitarios: el cierre o la reducción del tamaño de los hospitales mentales, la implantación de unidades psiquiátricas en hospitales generales y la creación de equipos de salud mental comunitarios. Estos últimos están compuestos por psiquiatras, enfermeras, trabajadores sociales, psicólogos, terapias ocupacionales y otros profesionales de la salud. Los equipos ofrecen servicios ambulatorios y ampliados destinados a apoyar a los pacientes en sus domicilios siempre que sea posible. La atención primaria colabora sinérgicamente con el servicio especializado comunitario, con la esperanza de que la mayoría de los casos de trastornos mentales pueda ser atendida en este contexto por trabajadores de la salud que han recibido una formación básica en salud mental. El sistema incluye, a menudo, la colaboración entre servicios sociales comunitarios locales, así como la creación de vínculos estrechos con familias, organizaciones de usuarios, organismos de caridad y líneas telefónicas de información y apoyo.

Sin embargo, este modelo no puede aplicarse directamente en los países de ingresos bajos de África, en donde hay una gran escasez de profesionales con formación en salud mental y prácticamente no hay servicios sociales, y en donde las familias, los curanderos tradicionales y los líderes religiosos a menudo desempeñan un papel predominante en la forma de tratar los trastornos mentales. En muchos países, el número de profesionales de la salud mental es muy bajo. Por ejemplo, en Etiopía sólo hay 18 psiquiatras para 77 millones de personas, no hay ningún psicólogo clínico, ni trabajadores sociales formados, y en la capital, Addis Abeba, existe un único hospital mental con 360 camas (2). Del mismo modo, en la actualidad, todos los psiquiatras trabajan en Addis Abeba, si bien se encuentran enfermeras psiquiátricas que ofrecen una atención

hospitalaria ambulatoria de carácter regional (3). La situación es similar en otros países africanos, en los que la mayor parte de los especialistas en salud mental trabaja en las capitales, dando lugar a una falta de atención de las áreas rurales (4). Se consagran muchas horas de psiquiatría a la consulta privada, debido a la escasa remuneración que reciben los profesionales en el sistema de salud gubernamental, mermando aún más los servicios disponibles para la mayoría de la población.

La OMS ha propuesto el desarrollo de servicios de salud mental comunitarios a través de la integración de la salud mental en el sistema de atención primaria existente y de la movilización de recursos comunitarios. La estructura del sistema de atención primaria en el África subsahariana está razonablemente bien establecida, aunque con diferencias en la cobertura y la calidad de los servicios. El modelo de atención primaria suele basarse en dos o tres niveles. Más cercano a la comunidad se encuentra el puesto de salud, en el que uno o dos trabajadores de la salud con una formación muy limitada ofrecen tratamientos médicos básicos y cuidados preventivos a una población de alrededor de 1.000-5.000 personas. En el siguiente nivel se encuentran los centros de salud, en donde enfermeras y, en ocasiones, un médico cubren un área con una población de 20.000-100.000 personas. En el último nivel se encuentran los hospitales comarcales y hospitales regionales en los que, en ocasiones, puede haber un psiquiatra o un trabajador especializado en salud mental, aunque por lo general esto no ocurre (4).

Sin embargo, en la actualidad, en las sociedades tradicionales africanas la atención primaria no constituye el pilar de la asistencia a personas con enfermedades mentales. Por ejemplo, en Etiopía, únicamente el 33,4% de las personas con trastorno depresivo mayor persistente contactó con los servicios de salud gubernamentales en los tres meses precedentes (5). Por lo tanto, son las familias y el sector popular los que cubren casi totalmente la atención de estas personas. En comparación con el mundo occidental, la sociedad africana tiene un entramado más estrecho, con una mayor cohesión familiar y un mayor apoyo social. Casi siempre se dispone de una amplia familia a la que recurrir, e incluso personas con graves enfermedades suelen vi-

vir junto a sus familias, si bien una minoría de personas con enfermedades mentales decide alejarse de sus familias, y terminan a menudo como vagabundos. Únicamente en los casos más extremos de violencia o conducta extremadamente desviada, o cuando los recursos familiares son muy limitados, se excluye a las personas enfermas de sus familias o se las puede llegar a atar o desatender. Sin embargo, en general, son las familias y, en un sentido más amplio, las comunidades quienes constituyen la base de la asistencia en salud mental en las sociedades tradicionales.

En África se han introducido estrategias innovadoras para ofrecer asistencia de salud mental comunitaria, muchas de las cuales ya se han descartado, mientras que algunas se han mantenido o, incluso, se ha demostrado que es posible desarrollarlas. Los pioneros de la psiquiatría en África propulsaron iniciativas prometedoras para colaborar con los curanderos tradicionales y adaptar los servicios a las condiciones socioeconómicas de África. El poblado modelo de Aro, desarrollado por Lambo en Nigeria (1954) es un ejemplo de ello. Otros ejemplos son las iniciativas de Henri Collomb en Senegal y de Margaret Field en Ghana, quienes también desarrollaron la colaboración con curanderos tradicionales, así como las de Tigani El Mahi y Taha Baasher en Sudán, quienes establecieron relaciones de trabajo con los líderes musulmanes para facilitar la identificación, la derivación y la desestigmatización de personas con enfermedades mentales.

¿QUÉ PIENSAN LOS PROFESIONALES DE LA SALUD AFRICANOS SOBRE LA ASISTENCIA MENTAL COMUNITARIA?

Hace ya tres décadas que la OMS impuso como imperativo el desarrollo de servicios de salud mental comunitarios en África, por lo que nosotros hemos realizado un pequeño estudio para explorar cómo valoran la situación los profesionales de la salud mental que trabajan actualmente en esas comunidades. ¿Cuál es la conceptualización prevalente en estos profesionales acerca de la asistencia de salud mental en la comunidad africana? Se desarrolló un cuestionario con preguntas sobre los elementos básicos requeridos para un enfoque comunitario de la asistencia de salud mental en África, así como sobre los factores protectores y negativos en la sociedad tradicional africana y la forma de fomentar los aspectos positivos y contrarrestar los negativos. El cuestionario fue enviado por correo electrónico a los trabajadores de salud mental en el África subsahariana. Quince de los 20 respondedores eran psiquiatras, de los cuales cuatro eran profesores en psiquiatría.

El estudio enfatizó la inmensa variabilidad entre los países africanos, así como la diferencia de necesidades entre el ámbito rural y el urbano. Vinculado a ello, varios respondedores destacaron la importancia de no promulgar simplemente modelos occidentales, sino más bien desarrollar enfoques sensibles a los aspectos culturales, y modelos que puedan adaptarse a las condiciones especiales. Muchos de los respondedores abogaron por principios de provisión de atención tales como accesibilidad, integralidad y equidad, que son los que guían los servicios comunitarios de salud mental en los países occidentales (6). Uno de los obstáculos identificados por la mayoría de los profesionales es la falta de recursos humanos y la dificultad de conservar el personal, sobre todo en áreas rurales. Del mismo modo, casi todos los encuestados mencionaron la necesidad de encontrar vías de colaboración con los curanderos tradicionales para facilitar la detección, la derivación y la rehabilitación de personas con trastornos mentales. Asimismo, se identificó a la comu-

nidad como instancia importante, pues suministra la base de la experiencia local sobre la que puede edificarse la asistencia en salud mental. En opinión de la mayoría de los respondedores, es vital enfocar la comunidad como medio para la sensibilización en cuanto a los trastornos mentales y las campañas de antiestigmatización. Con menor frecuencia, se sugirió el apoyo a los pacientes y sus familias.

Muy pocos encuestados hicieron referencia a las políticas nacionales de salud mental, y únicamente una persona aludió a la promoción de la salud mental y los programas de prevención de enfermedades mentales. Varias personas mencionaron el contexto más amplio de la asistencia en salud mental, en particular, el impacto de la pobreza sobre la salud mental y la provisión de servicios. Sin embargo, nada se dijo acerca del impacto de las guerras, los desplazamientos forzados, la transición de la sociedad y la exposición a la violencia. Tampoco se hicieron alusiones en cuanto al trabajo con organismos no sanitarios, como los sistemas educativo y judicial, como parte integral de la asistencia de salud mental comunitaria.

Se verificó una notable uniformidad en las respuestas a preguntas sobre los recursos necesarios para el desarrollo de un modelo comunitario de salud mental. Casi todos los encuestados opinaban que en el sistema de atención primaria de los poblados de zonas rurales debería haber algún tipo de trabajador de salud mental comunitario. Debería formarse a los trabajadores de atención primaria en aspectos de salud mental, los cuales deberían poder contar con algún tipo de apoyo psiquiátrico especializado. Varias respuestas desarrollaron el concepto de un trabajador capacitado para trabajar en salud mental, o algún tipo de trabajador que actúe como «nexo» entre el sistema sanitario y la comunidad, ejerciendo su labor en estrecho contacto con esta última. En repetidas ocasiones se hizo hincapié en la importancia de que este trabajador estableciera relaciones con los curanderos tradicionales y los líderes espirituales. Las tareas principales de esta persona residirían en aportar apoyo a las familias y en ayudar a mantener a los pacientes en sus casas. Esta persona debería ser capaz de detectar recaídas y derivar a los pacientes al siguiente nivel del sistema de atención primaria, si procediera. Algunos encuestados opinaban que en el nivel correspondiente al centro de salud se debería poder disponer de personas con una experiencia más especializada en salud mental, por ejemplo, trabajadores comunitarios de salud con capacitación especial en salud mental.

En cuanto a la formación de estos trabajadores en salud mental, la mayoría recomendó el desarrollo de programas de formación estandarizados, complementados con una formación práctica. Se destacó la necesidad de una supervisión especializada y continuada. También se consideraron importantes los cursos regulares de actualización, los cuales no deberían ser largos y espaciados, sino breves y frecuentes.

Hubo acuerdo general en la absoluta necesidad de un suministro regular de medicaciones esenciales, cuya carencia constituye un problema crónico en la mayoría de los países africanos. También se destacó la necesidad de contar con medios de transporte, en tanto requisito logístico básico para brindar la asistencia requerida. Esta necesidad fue expresada, principalmente, por aquellos encuestados que efectuaban el trabajo «más duro», los auxiliares médicos y las enfermeras.

En cuanto a los factores protectores frente a los trastornos mentales, casi todos mencionaron la familia extensa y el apoyo social asociado como aspectos positivos y protectores de la vida en las sociedades africanas tradicionales. El sentido de pertenencia a la comunidad y la presencia de conexiones con otros miembros de la comunidad, los ancestros y la tierra, así

como las respuestas colectivas al sufrimiento fueron características consideradas como beneficiosas para la salud mental. También se mencionó el papel valioso de las creencias socio-culturales, que dan sentido a la experiencia del trastorno mental y facilitan la curación. Una serie de encuestados hizo hincapié en que las comunidades deben animarse a valorar y apreciar lo que tienen y a evitar una aceptación acrítica de las ideas occidentales. También se consideró que el apoyo económico a los pacientes y sus familias, conjuntamente con la provisión de una asistencia psiquiátrica moderna, eran estrategias importantes para respaldar el efecto beneficioso de la vida tradicional.

Con respecto a los inconvenientes percibidos por los encuestados en las sociedades tradicionales africanas, se mencionaron: la presencia de un alto grado de expresión de las emociones en las familias, la falta de individualidad en el funcionamiento psicológico, la importancia secundaria otorgada a los derechos humanos individuales, y la tendencia –asociada a esta última característica– a hacer caso omiso de la autonomía del paciente. Otro aspecto señalado fue la expectativa poco realista con respecto al modelo médico occidental: por ejemplo, los pacientes esperan una curación rápida y completa. Se mencionaron algunos aspectos directamente nocivos, como encadenamientos, palizas, fumigación, y otras prácticas tradicionales violentas. Los encuestados también mencionaron el uso cultural de sustancia psicoactivas –como el khat (*catha edulis*), el *cannabis* y el alcohol– como posibles amenazas a la salud mental. Algunos encuestados evidenciaron el papel nocivo de algunas prácticas de parto.

Se sugirió que los trabajadores en atención primaria comunitaria estén informados adecuadamente sobre los aspectos favorables y negativos de las terapias tradicionales para trastornos mentales, a fin de utilizar estos conocimientos para sensibilizar a los miembros de la comunidad y a los curanderos tradicionales frente a los posibles riesgos y para informarles de la existencia de alternativas eficaces. Se pensó también que, aumentando la implicación de los pacientes, las familias y la comunidad en la asistencia en salud mental, se podrían propagar las prácticas seguras y eficaces. También se propuso proporcionar a los miembros influyentes clave de la comunidad conocimientos acerca de determinados aspectos de la salud mental, como estrategias eficaces para contrarrestar las actitudes de estigmatización y las prácticas nocivas.

DISCUSIÓN

Si bien el número de respuestas es limitado, consideramos las opiniones planteadas como una orientación útil para elaborar un modelo de asistencia de salud mental comunitaria en el África subsahariana. El grupo de respondedores incluyó varios profesionales de salud mental destacados en sus países y personas con experiencia directa en la provisión de asistencia.

Todos los respondedores se mostraron de acuerdo con la propuesta clave de la OMS de integrar los servicios de salud mental en la atención primaria (7, 8). En la mayoría de los países africanos existe una infraestructura básica para la atención primaria, y los estudios han demostrado que aquellos que ya están trabajando en este ámbito pueden aumentar sus conocimientos y habilidades básicas para la atención de la salud mental. Sin embargo, en nuestro estudio se consideró que, para una provisión eficaz de atención a la comunidad, también se precisaban trabajadores de atención primaria dedicados exclusivamente a temas de salud mental. Los motivos subyacentes a esta sugerencia merecen una ulterior exploración, ya que pueden reflejar

una falta de satisfacción con la calidad y la eficacia de la asistencia de salud mental que los trabajadores generales de la atención primaria realmente son capaces de aportar. Estas evaluaciones de la asistencia de salud mental ofrecida en la atención primaria en regiones rurales subsaharianas, basadas en la experiencia real, son esenciales para elaborar políticas adecuadas en estas áreas.

Un aspecto importante es resolver cómo brindar una formación continuada y una supervisión adecuada a los trabajadores de la atención primaria, generales o especializados. Nuestro estudio indica carencias en el suministro actual de la atención. Es muy probable que la falta de apoyo en este campo y la remuneración inadecuada estimulen los rápidos cambios de personal, que socavan cualquier esfuerzo para mejorar y ampliar los servicios de atención primaria.

Otro aspecto evidenciado por nuestro estudio es la importancia de la relación entre los trabajadores de asistencia de salud mental en la comunidad y los curanderos tradicionales. Es sabido que una amplia gama de curanderos aborda temas de salud mental en las sociedades africanas tradicionales: curanderos religiosos, herbalistas, aquellos que practican brujería y magia, así como los curanderos espirituales que se basan en otros sistemas de creencias tradicionales. La necesidad de encontrar una vía de colaborar con estos diferentes grupos ya ha sido destacada en la First Pan African Psychiatric Conference en Abeokuta, Nigeria, en 1961 (9), aunque se manifestó como un tema aún acuciante en los respondedores a nuestra encuesta. Consideramos que la trascendencia otorgada a este tema por los profesionales encuestados revela un cambio importante de actitud de la medicina occidental, que tendía a adoptar una actitud negativa y distante frente a los curanderos tradicionales. El clima de receptividad actualmente existente es favorable para el desarrollo de estrategias de colaboración exitosas y la posterior evaluación científica de los posibles modelos.

Se consideró que era altamente prioritario abordar las necesidades particulares de las poblaciones urbanas y rurales. La mayoría de las personas en el África subsahariana sigue viviendo en zonas rurales, en donde se verifica una falta de atención por parte de especialistas, graves problemas para conservar a los profesionales sanitarios formados, y dificultades de transporte. En las zonas urbanas los problemas son distintos: masificación, abuso de alcohol y otras sustancias, comercio sexual, trabajo infantil, falta de hogar, emigrantes con enfermedades mentales y muchos otros problemas asociados al rápido crecimiento de las ciudades.

En conjunto, todo ello demuestra que ha llegado el momento de implantar algún tipo de iniciativa panafricana para desarrollar servicios de salud mental conforme a las necesidades especiales y a las condiciones sociales y culturales en el África subsahariana. Los esfuerzos realizados hasta la fecha son loables, pero de limitado impacto en las redes comunitarias básicas. Hasta el momento, la OMS ha tomado la iniciativa, y probablemente sea la organización mejor situada para reiniciar el movimiento hacia un sistema de salud mental realmente basado en la comunidad, para personas del África subsahariana. Esperamos que las opiniones expresadas en este artículo inciten al debate.

World Psychiatry 2008; 7:54-57

Bibliografía

1. World Health Organization. The world health report 2001. Mental health: new understanding, new hope. Geneva: World Health Organization, 2001.

2. Alem A. Psychiatry in Ethiopia. *International Psychiatry* 2004;4:8-10.
3. Gureje O, Alem A. Mental health policy development in Africa. *WHO Bull* 2000;78:475-82.
4. Saxena S, Sharan P, Garrido Cumbreira M et al. World Health Organization's Mental Health Atlas 2005: implications for policy development. *World Psychiatry* 2006;5:179-84.
5. Mogga S, Prince M, Alem A et al. Outcome of major depression in Ethiopia: population-based study. *Br J Psychiatry* 2006; 189:241-6.
6. Thornicroft G, Tansella M. *The mental health matrix: a manual to improve services*. Cambridge: Cambridge University Press, 1999.
7. World Health Organization. *Organization of mental health services in developing countries*. Geneva: World Health Organization, 1975.
8. World Health Organization. *Mental health care in developing countries: a critical appraisal of research findings*. Geneva: World Health Organization, 1984.
9. Lambo TA (ed). *Report on the First Pan-African Psychiatric Conference, Abeokuta, Nigeria, November 1961*. Ibadan: Government Printer, 1961.

Efectos secundarios de los antipsicóticos atípicos: resumen breve

ALP ÜÇÖK^{1,2}, WOLFGANG GAEBEL^{1,3}

¹WPA Section on Schizophrenia

²Department of Psychiatry, Istanbul University Medical Faculty, Millet Street, Capa 34390, Istanbul, Turkey

³Department of Psychiatry and Psychotherapy, Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Bergische Landstraße 2, D-40629 Düsseldorf, Germany

Este artículo resume los datos actualmente disponibles en cuanto a los efectos secundarios de los antipsicóticos atípicos: aumento de peso, diabetes mellitus tipo II, hiperlipidemia, prolongación del intervalo QTc, miocarditis, efectos secundarios sexuales, efectos secundarios extrapiramidales y cataratas. También se hace referencia a algunas recomendaciones con respecto a la prevención y el control de estos efectos secundarios. Se concluye que los antipsicóticos atípicos no representan una clase homogénea, y que los médicos deben tener en cuenta las diferencias en los efectos secundarios cuando seleccionan un antipsicótico para un paciente individual.

Palabras clave: esquizofrenia, antipsicóticos atípicos, efectos secundarios, directrices del tratamiento, tratamiento individual

Los pacientes con esquizofrenia presentan un aumento en los índices de múltiples problemas clínicos, debido a su estilo de vida (elevada prevalencia de tabaquismo, dieta rica en grasas), despreocupación inherente de su cuidado personal y las barreras al tratamiento de enfermedades físicas (1). Otro factor importante que contribuye a los resultados adversos para la salud es el perfil de efectos secundarios de las medicaciones antipsicóticas. Desde la introducción de los antipsicóticos de segunda generación o atípicos, se generalizó la prescripción de estos agentes para el control de pacientes con esquizofrenia, trastornos bipolares, otros trastornos psicóticos o trastornos con graves alteraciones conductuales. El aumento del uso de antipsicóticos atípicos se debe, en parte, a su escasa tendencia a inducir síntomas extrapiramidales y discinesias tardías, en comparación con los antipsicóticos típicos.

En la actualidad, más de 15 años después de que se comercializara el primer antipsicótico atípico, los psiquiatras han tenido que darse cuenta progresivamente de que, si bien es menor la frecuencia de síntomas extrapiramidales y discinesia tardía con los agentes atípicos, estas medicaciones pueden presentar una serie de efectos adversos. La calidad de datos disponibles sobre la asociación entre antipsicóticos específicos y efectos secundarios particulares varía considerablemente. En este artículo se revisan los hallazgos recientes en cuanto a aumento del peso corporal, diabetes mellitus, hiperlipidemia, prolongación del intervalo QTc, miocarditis, efectos secundarios sexuales, efectos secundarios extrapiramidales y cataratas en pacientes que reciben antipsicóticos atípicos.

AUMENTO DEL PESO CORPORAL

El 40-62% de las personas con esquizofrenia tiene sobrepeso o es obesa. La obesidad incrementa el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular de estos pacientes. Además, el exceso de peso y la obesidad pueden tener importantes efectos sobre la adaptación individual a la comunidad, el cumplimiento de la medicación prescrita, la capacidad de participar en tareas de rehabilitación y la autoimagen (2).

El tratamiento con antipsicóticos de primera y segunda generación puede contribuir al aumento del peso corporal (3-5). Un metaanálisis de Allison y Casey (4) aportó una estimación del aumento medio del peso corporal en pacientes que recibieron dosis estándar de antipsicóticos durante un período de 10 semanas: los aumentos medios fueron: 4,45 kg con clozapina; 4,15 kg, con olanzapina; 2,92 kg, con sertindol; 2,10 kg, con risperi-

dona, y 0,04 kg, con ziprasidona. Los datos de quetiapina han sido variables, aunque parece que el aumento del peso corporal atribuible a este fármaco puede ser similar al de la risperidona (6). El aumento del peso corporal con olanzapina, administrada en la dosis habitual de 15 mg/día, puede superar los 10 kg durante el primer año de tratamiento (7). Por otro lado, el aumento del peso corporal parece ser dependiente de la dosis: Rondanelli *et al.* (8) no informaron cambio en el peso corporal en pacientes de edad avanzada que recibieron 1,4 mg/día de risperidona, 4,4 mg/día de olanzapina o 75 mg/día de quetiapina durante un período de 12 meses.

Marder *et al.* (9) recomendaron que debe registrarse el índice de masa corporal (IMC) de los pacientes antes de iniciar la medicación o cambiarla, así como en cada visita durante los primeros 6 meses. Debe pesarse al paciente (y registrarse el IMC) al menos trimestralmente cuando se estabiliza, y con mayor frecuencia si presenta sobrepeso. La monitorización del IMC debe complementarse con la medición de la circunferencia de la cintura del paciente. El médico debe plantearse una intervención en caso de un aumento de una unidad de IMC en un paciente de peso normal o sobrepeso. La intervención puede incluir consejos nutricionales (tanto para el paciente como para sus cuidadores o los que cocinan para él), la instauración de un programa de ejercicio personal, el uso de medicaciones que ayuden a perder peso y/o un cambio de la medicación antipsicótica a otra asociada a un menor aumento del peso corporal (10, 11).

DIABETES MELLITUS

La prevalencia de diabetes mellitus de tipo 2 en personas con esquizofrenia es más de dos veces superior a la registrada en la población general (12). En la década pasada se presentaron numerosos informes casuísticos, estudios retrospectivos e investigaciones epidemiológicas que sugieren que determinados antipsicóticos atípicos pueden asociarse a un mayor riesgo de diabetes mellitus. La mayoría de estos estudios indican que los fármacos asociados a un mayor aumento del peso corporal (p. ej., clozapina, olanzapina) se acompañan de un mayor riesgo de diabetes mellitus, en comparación con la ausencia de tratamiento o con un fármaco que da lugar a un menor aumento del peso corporal (2, 13-15). Sin embargo, los estudios tienen una serie de limitaciones (especialmente, el hecho de estar basados en marcadores indirectos poco sensibles y fiables de la diabetes).

Los indicios de informes casuísticos sugieren que la diabetes mellitus tipo 2 de nueva instauración y la cetoacidosis diabética se producen con mayor frecuencia con el tratamiento con clozapina y olanzapina, mientras que hay relativamente menos informes casuísticos con quetiapina y risperidona (2). En un estudio reciente, se ha documentado que el 6,9% de los pacientes con antipsicóticos atípicos desarrolló diabetes mellitus tipo II de nueva instauración durante un período de un año, y que el riesgo fue superior con la exposición a olanzapina, mientras que quetiapina y risperidona no mostraron efectos en relación con el haloperidol (16).

Se desconocen los mecanismos subyacentes a los trastornos del metabolismo de la glucosa inducidos por antipsicóticos. A menudo, los estudios se confunden por el aumento del peso corporal y la dislipidemia concomitantes, que son conocidos factores de riesgo de diabetes. El aumento de la obesidad abdominal, en especial, la obesidad visceral, puede incrementar la resistencia a la insulina y contribuir a la hiperglucemia y a la diabetes tanto en individuos sanos como en pacientes con esquizofrenia.

Como la manifestación de la diabetes no siempre se acompaña de un aumento del peso corporal, puede ser insuficiente monitorizar únicamente el peso para examinar el riesgo de diabetes mellitus. Los métodos que pueden utilizarse para evaluar los efectos de las medicaciones en el metabolismo de la glucosa y la insulina son los siguientes (en orden creciente de sensibilidad y fiabilidad): glucemia aleatoria, glucohemoglobina (HbA_{1c}), glucemia en ayunas, índice homeostático de resistencia a la insulina (HOMA-IR), glucemia posprandial, prueba de la tolerancia a la glucosa oral (OGTT) y prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa (IVGTT), y pinza hiperinsulinémica-euglucémica. En un reciente estudio en animales se informó de que la olanzapina y la clozapina alteraron de forma aguda la sensibilidad a la insulina, mientras que la ziprasidona y la risperidona no presentaron efectos (17). De forma similar, se han registrado valores elevados de insulina en ayunas y del índice de resistencia a la insulina en pacientes con un primer episodio de esquizofrenia tratados con clozapina y olanzapina, en comparación con pacientes tratados con risperidona y sulpirida (18).

Se han publicado directrices que explican con detalle las diferencias en el riesgo entre los agentes y ofrecen específicas recomendaciones para la monitorización (9, 19, 20). Sin embargo, un estudio reciente ha demostrado que sigue siendo baja la tasa de realización de exámenes de efectos secundarios metabólicos de antipsicóticos atípicos (21). Los psiquiatras presentaron la tasa más baja de exámenes, en particular, en pacientes no esquizofrénicos y en aquellos que tomaban dosis bajas de antipsicóticos atípicos.

HIPERLIPIDEMIA

Las concentraciones séricas de lípidos pueden verse influidas por múltiples factores: rasgos genéticos, dieta, aumento del peso corporal, y agentes exógenos como alcohol y medicaciones. Al parecer, existe una asociación entre el uso de antipsicóticos atípicos derivados de la dibenzodiazepina (es decir, clozapina, olanzapina, quetiapina) y concentraciones séricas elevadas de triglicéridos (22). Tanto la risperidona como la ziprasidona son antipsicóticos atípicos no dibenzodiazepínicos, y aparentemente producen mínimos efectos en los lípidos séricos (22, 23).

En un estudio reciente se observó que la clozapina y la olanzapina, pero no la risperidona, se asociaron a un aumento de los valores de colesterol y triglicéridos al final del tratamiento

de 8 semanas en pacientes con primer episodio de esquizofrenia (18). Se han documentado cambios similares debidos a olanzapina o la clozapina, pero no a amisulprida o la ziprasidona, ya en la cuarta semana de tratamiento (24). En los ensayos clínicos Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE), la olanzapina se asoció a efectos adversos mayores y significativos en lípidos, mientras que la ziprasidona fue el único antipsicótico asociado a una mejora de estas variables metabólicas (25).

PROLONGACIÓN DEL INTERVALO QTc

La prolongación del intervalo QTc en el electrocardiograma (ECG) puede asociarse al desarrollo de *torsade de pointes*, una arritmia ventricular que puede dar lugar a síncope y progresar a fibrilación ventricular y muerte súbita (26). El intervalo QTc medio en adultos sanos es de aproximadamente 400 mseg. Un intervalo QTc de 500 mseg o superior se considera un factor de riesgo considerable de *torsade de pointes*. En el estudio CATIE (25) no se observaron diferencias en los efectos de olanzapina, risperidona, quetiapina y ziprasidona en el intervalo QTc.

Durante el ensayo de dos antipsicóticos atípicos, sertindol y ziprasidona, se prestó especial atención a la relación entre los antipsicóticos y el intervalo QTc. Se constató que sertindol, administrado en la dosis clínica habitual, incrementaba el intervalo QTc en 22 mseg, y el incremento fue dependiente de la dosis. Se verificó un aumento del riesgo de arritmias y de muertes inesperadas con este fármaco (26). Por otro lado, Wilton *et al.* (27) investigaron las tasas de mortalidad y las disritmias cardíacas en estudios de monitorización de acontecimientos relacionados con la prescripción con sertindol y otros dos fármacos (risperidona y olanzapina), a efectos de comparación. No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de mortalidad. Se identificaron seis casos de prolongación de QTc en el grupo con sertindol, lo que da una tasa de riesgos del 1,3%, la cual fue similar a la referida en ensayos clínicos con este antipsicótico y superior a la registrada en pacientes tratados con olanzapina y risperidona.

En ensayos iniciales, se constató que ziprasidona incrementa el intervalo QTc en 6-10 mseg (27). La Food and Drug Administration (FDA) expresó su preocupación de que la prolongación pudiera ser considerablemente superior en concentraciones plasmáticas máximas de ziprasidona o cuando se administra ziprasidona con un fármaco que inhibe su metabolismo. Esta preocupación dio lugar a un estudio, que efectuó Pfizer a instancias de la FDA. Cuando se administró cada uno de los agentes en combinación con un fármaco que inhibe su metabolismo, se obtuvieron los siguientes resultados de incremento medio del intervalo QTc: ziprasidona, 20,3 mseg; risperidona, 11,6 mseg; olanzapina, 6,8 mseg; quetiapina, 14,5 mseg; tioridazina, 35,6 mseg, y haloperidol, 4,7 mseg. Los intervalos no se vieron considerablemente afectados por el inhibidor. Como ha sugerido un artículo reciente (9), en ausencia de un aumento de factores de riesgo para la prolongación del intervalo QTc o arritmias cardíacas, la ziprasidona puede prescribirse sin monitorización del ECG. Sin embargo, los pacientes que reciben tratamiento con este fármaco son sometidos a un ECG basal antes del inicio del tratamiento si se da alguno de los siguientes factores de riesgo cardíaco: cardiopatía conocida, antecedentes personales de síncope, antecedentes familiares de muerte súbita antes de los 40 años (especialmente si ambos progenitores sufrieron muerte súbita) o síndrome de QTc prolon-

gado congénito. Se indica un ECG posterior si el paciente presenta síntomas asociados a un intervalo prolongado de QTc (p. ej., síncope).

MIOCARDITIS

Los informes de casos sugieren que la clozapina se asocia a un aumento del riesgo de miocarditis (28, 29). Hasta la fecha, se han registrado menos de cien casos. El 80% de los casos se produjo en las primeras 6 semanas del tratamiento con clozapina, y la tasa de mortalidad se acercó al 40%. Debe sospecharse miocarditis en pacientes tratados con clozapina que presentan fatiga inexplicable, disnea, taquipnea, fiebre, dolor torácico, palpitaciones, otros signos o síntomas de insuficiencia cardíaca o hallazgos en ECG, como anomalías de ST e inversiones de la onda T.

Debido a que hallazgos recientes sugieren que la clozapina se asocia con un riesgo bajo (0,015-0,188%) de miocarditis o cardiomiopatía potencialmente letales (30), no recomendamos la monitorización sistemática de miocarditis. Sin embargo, recomendamos que los médicos que prescriban clozapina estén alerta a los síntomas de miocarditis en pacientes que reciben esta medicación. Si se identifica miocarditis, debe interrumpirse la clozapina y derivar urgentemente al paciente a una evaluación por un médico de atención primaria.

EFFECTOS SECUNDARIOS SEXUALES

La función sexual humana es compleja y se ve afectada de muchas maneras por la esquizofrenia, los fármacos antipsicóticos, los trastornos mentales concomitantes –como la depresión, la diabetes mellitus, el abuso de sustancias y el tabaquismo– así como por el aislamiento social, los trastornos en las relaciones interpersonales y los problemas de pareja. Se ha documentado que los pacientes con esquizofrenia se ven más frecuentemente afectados por disfunción sexual que aquellos con trastornos afectivos, y que los pacientes con esquizofrenia no tratados presentan menos disfunciones, en comparación con aquellos que toman medicación antipsicótica (31). La disfunción sexual inducida por antipsicóticos está relacionada con los efectos de los fármacos en los receptores α 1-adrenérgicos y α 2-adrenérgicos, H1-histamínicos y dopaminérgicos, en particular por el bloqueo de los receptores D2 de las células lactotróficas hipofisarias, lo que da lugar a un exceso de secreción de prolactina (32, 33).

El aumento de prolactina es un problema menor con los antipsicóticos atípicos. La excepción es la risperidona, que da lugar a un aumento de la prolactina similar al que se asocia a los antipsicóticos de primera generación. Un metaanálisis de Kleinberg *et al.* (34) observó que los valores de prolactina en pacientes que tomaban 2-16 mg/día de risperidona eran similares a los registrados en pacientes que tomaban 20 mg/día de haloperidol, mientras que en los pacientes que tomaban 1-16 mg/día de risperidona los valores fueron significativamente superiores a los registrados en pacientes que recibían 10 mg/día de haloperidol. Los estudios de otros antipsicóticos atípicos han constatado que estos agentes pueden dar lugar a aumentos transitorios de las concentraciones de prolactina que tienden a volver a los valores normales en pocos días (35-38).

Cuando se presenta hiperprolactinemia durante el tratamiento y ésta se asocia a una disfunción menstrual o sexual, debe considerarse la posibilidad de modificar la medicación del paciente a un agente no estimulante de la prolactina.

EFFECTOS SECUNDARIOS EXTRAPIRAMIDALES

Aparte de la sensación subjetiva de malestar, los efectos secundarios extrapiramidales de los antipsicóticos pueden sumarse al estigma asociado con la esquizofrenia. Algunos pacientes pueden presentar anomalías motrices persistentes, anteriores al inicio de cualquier medicación antipsicótica. Sin embargo, la gran mayoría de los casos de síntomas extrapiramidales se debe a la exposición a medicación antipsicótica.

Los metaanálisis indican que cuando los antipsicóticos atípicos son utilizados en las dosis recomendadas, se asocian a una tasa significativamente menor de efectos secundarios extrapiramidales, en comparación con los antipsicóticos convencionales (generalmente en dosis elevadas) (39). Algunos antipsicóticos atípicos (p. ej., risperidona y olanzapina) presentan una relación dosis-respuesta con los efectos secundarios extrapiramidales, mientras que, en los restantes (p. ej., clozapina, quetiapina), esta relación no es evidente.

A partir de los datos disponibles, la discinesia tardía ocurre con una frecuencia significativamente menor con clozapina, risperidona, olanzapina y quetiapina que con los antipsicóticos típicos (40). Se dispone de menos datos sobre la ziprasidona y el aripiprazol, aunque los indicios también sugieren un bajo riesgo de discinesia tardía con estos fármacos.

Recomendamos un control cada seis meses en pacientes con elevado riesgo de síntomas extrapiramidales (es decir, pacientes de edad avanzada y aquellos que han experimentado reacciones distónicas, parkinsonismo clínicamente significativo, acatisia, o todos ellos) que toman antipsicóticos atípicos.

CATARATAS

Como los pacientes con esquizofrenia presentan, a menudo, factores de riesgo de opacificación del cristalino, por ejemplo, diabetes mellitus, hipertensión y falta de nutrición, el médico debe examinar los cambios visuales y asegurar que se cumplen las directrices de monitorización ocular. Determinados antipsicóticos atípicos se asocian con un aumento del riesgo de opacificación del cristalino. Un estudio epidemiológico ha utilizado la General Practice Research Database del RU y no observó ningún incremento global del riesgo de cataratas en pacientes tratados con antipsicóticos (41).

Se verificó la presencia de cataratas triangulares focales en perros beagle que habían recibido quetiapina durante 6 a 12 meses. Se había administrado a los perros cuatro veces la dosis máxima humana del fármaco, basada en miligramos por kilo de peso corporal. Esto fue motivo de preocupación, a pesar de no haber ninguna vinculación causal conocida entre la quetiapina y opacidades cristalinas en el ser humano (42). No se observaron cataratas en ninguna otra especie, ni siquiera en monos. No obstante, el laboratorio fabricante de quetiapina incluyó en el prospecto recomendaciones formales de seguimiento oftalmológico con el uso de este fármaco. En personas que toman olanzapina se han constatado manifestaciones infrecuentes de desarrollo de cataratas, una vez más sin asociación causal establecida. Se ha observado una situación similar con la ziprasidona. En el estudio CATIE no se observaron diferencias significativas entre grupos de pacientes en cuanto a la incidencia de cataratas nuevas (25).

Se han propuesto exámenes oftalmológicos periódicos del cristalino en pacientes con prescripción a largo plazo de un tratamiento con fenotiazinas o quetiapina. Sin embargo, tras estudiar 34 casos de opacificaciones cristalinas en 620.000 exposiciones de paciente a la quetiapina en EE.UU., Fraunfelder (43)

llegó a la conclusión de que la cataratogénesis secundaria a la quetiapina es «improbable» según las directrices de la Organización Mundial de la Salud, y que es innecesario exigir un examen oftalmológico bianual.

CONCLUSIONES

Los antipsicóticos atípicos han ayudado a mejorar la vida de muchos pacientes con esquizofrenia, aliviando los síntomas positivos y negativos y consiguiendo una cierta mejoría de la función cognitiva. Por consiguiente, las directrices internacionales para la esquizofrenia, basadas en evidencias, recomiendan estos fármacos como tratamiento de primera elección (44). Sin embargo, estas medicaciones no representan una clase homogénea, dadas las diferencias en el tamaño de efecto con respecto al alivio de los síntomas clínicos (45) y a su potencial de inducir efectos secundarios como diabetes mellitus de nueva instauración, aumento del peso corporal, hiperlipidemia, o disfunciones sexuales y cardíacas.

Los médicos han de tener en cuenta estas diferencias cuando eligen un antipsicótico para un paciente en particular, y monitorizar los consiguientes problemas físicos. Será tarea de posteriores directrices revisar el desarrollo explícito de algoritmos de indicaciones diferenciales del fármaco, en función del perfil individual de síntomas y del grado de riesgo de efectos secundarios. Creemos que debe mantenerse disponible el espectro completo de antipsicóticos comercializados (incluyendo los fármacos típicos). Todavía, hoy en día, es válida la afirmación de que se debe encontrar «el fármaco correcto para el paciente correcto» (46).

World Psychiatry 2008; 7:58-62

Bibliografía

- Sartorius N. Physical illness in people with mental disorders. *World Psychiatry* 2007;6:3-4.
- Haupt DW. Differential metabolic effects of antipsychotic treatments. *Eur Psychopharmacol* 2006;16(Suppl. 3):149-55.
- Allison DB, Mentore JL, Heo M et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999;156:1686-96.
- Allison DB, Casey DE. Antipsychotic-induced weight gain: a review of the literature. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl. 7):22-31.
- Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L et al. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry* 1999;60:358-63.
- Arvanitis LA, Miller BG (Seroquel Trial 13 Study Group). Multiple fixed doses of "Seroquel" (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. *Biol Psychiatry* 1997;42:233-46.
- Nemeroff CB. Dosing the antipsychotic medication olanzapine. *J Clin Psychiatry* 1997;58:45-9.
- Rondanelli M, Sarra S, Antoniello N et al. No effect of atypical antipsychotic drugs on weight gain and risk of developing type II diabetes or lipid abnormalities among nursing home elderly patients with Alzheimer's disease. *Minerva Med* 2006;97:147-51.
- Marder SR, Essock SM, Miller AM et al. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161:1334-49.
- Aquila R. Management of weight gain in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2002;63(Suppl. 4):33-6.
- Ball MP, Coons VB, Buchanan RW. A program for treating olanzapine-related weight gain. *Psychiatr Serv* 2001;52:967-9.
- Dixon L, Weiden P, Delahanty J et al. Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples. *Schizophr Bull* 2000;26:903-12.
- 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.
- Rubio G, Gomez-de-la-Camara A, Ledesma F et al. Therapy with antipsychotic drugs as a risk factor for diabetes in schizophrenia: a case-control study. *Med Clin* 2006;126:441-4.
- Fuller MA, Shermock KM, Secic M et al. Comparative study of the development of diabetes mellitus in patients taking risperidone and olanzapine. *Pharmacotherapy* 2003;23:1037-43.
- Lambert M, Copeland L, Sampson N et al. New-onset type-2 diabetes associated with atypical antipsychotic medications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:919-23.
- Houseknecht KL, Robertson AS, Zavadovski W et al. Acute effects of atypical antipsychotics on whole-body insulin resistance in rats: implications for adverse metabolic effects. *Neuropsychopharmacology* 2007;32:289-97.
- Wu RR, Zhao JP, Liu ZN et al. Effects of typical and atypical antipsychotics on glucose-insulin homeostasis and lipid metabolism in first-episode schizophrenia. *Psychopharmacology* 2006;186:572-8.
- American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists and North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:596-601.
- American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists and 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.
- Motsinger C, Slack M, Weaver M et al. Physician patterns of metabolic screening for patients taking atypical antipsychotics: a retrospective database study. *Primary Care Companion J Clin Psychiatry* 2006;67:220-3.
- Meyer JM. A retrospective comparison of weight, lipid, and glucose changes between risperidone- and olanzapine-treated inpatients: metabolic outcomes after 1 year. *J Clin Psychiatry* 2002;63:425-33.
- Meyer JM, Koro CM. The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review. *Schizophr Res* 2004; 70:1-17.
- Rettenbacher MA, Ebenbichler C, Hofer A et al. Early changes of plasma lipids during treatment with atypical antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21:369-72.
- 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.
- Glassman AH, Bigger JT Jr. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001;158:1774-82.
- Wilton LV, Heeley EL, Pickering RM et al. Comparative study of mortality rates and cardiac dysrhythmias in post-marketing surveillance studies of sertindole and two other atypical antipsychotic drugs, risperidone and olanzapine. *J Psychopharmacol* 2001;15:120-6.
- Killian JG, Kerr K, Lawrence C et al. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *Lancet* 1999;354:1841-5.
- La Grenade L, Graham D, Trontell A. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine use in the United States. *N Engl J Med* 2001;345:224-5.
- Merrill DB, Dec GW, Goff DC. Adverse cardiac effects associated with clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:32-41.
- Kockott G, Pfeiffer W. Sexual disorders in nonacute psychiatric outpatients. *Compr Psychiatry* 1996;37:56-61.
- Kelly DL, Conley RR. Sexuality and schizophrenia: a review. *Schizophr Bull* 2004;30:767-79.

33. Dervaux A, El Omari F. Sexual dysfunction in schizophrenic patients, the role of antipsychotics. *Presse Med* 2005;34:529-32.
34. Kleinberg DL, Davis JM, de Coster R et al. Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:57-61.
35. Turrone P, Kapur S, Seeman MV et al. Elevation of prolactin levels by atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2002;159:133-5.
36. Goodnick PJ. Ziprasidone: profile on safety. *Expert Opin Pharmacother* 2001;2:1655-62.
37. Esel E, Basturk M, Saffet Gonul A et al. Effects of olanzapine and haloperidol on serum prolactin levels in male schizophrenic patients. *Psychoneuroendocrinology* 2001;26:641-7.
38. David SR, Taylor CC, Kinon BJ et al. The effects of olanzapine, risperidone, and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia. *Clin Ther* 2000;22:1085-96.
39. Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J et al. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003;361:1581-9.
40. Marder SR, Essock SM, Miller AL et al. The Mount Sinai conference on the pharmacotherapy of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2002;28:5-16.
41. Ruigomez A, Garcia Rodriguez LA, Dev VJ et al. Are schizophrenia or antipsychotic drugs a risk factor for cataracts? *Epidemiology* 2000;11:620-3.
42. Shahzad S, Suleman MI, Shahab H et al. Cataract occurrence with antipsychotic drugs. *Psychosomatics* 2002;43:354-9.
43. Fraunfelder FW. Twice-yearly exams unnecessary for patients taking quetiapine. *Am J Ophthalmol* 2004;138:870-1.
44. Gaebel W, Weinmann S, Sartorius N et al. Schizophrenia practice guidelines: international survey and comparison. *Br J Psychiatry* 2005;187:248-55.
45. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:553-64.
46. Van Putten T, May PRA, Marder SR. Response to antipsychotic medication: the doctor's and the consumer's view. *Am J Psychiatry* 1984;141:16-9.

XIV Congreso Mundial de Psiquiatría (Praga, 20-25 de septiembre de 2008)

JIRÍ RABOCH¹, JAN LIBIGER²

¹Chairperson, Organizing Committee

²Co-Chairperson, Scientific Committee

El Congreso Mundial de Psiquiatría en Praga, que se celebrará bajo el lema «Ciencia y humanismo: hacia una Psiquiatría centrada en la persona», ofrece una oportunidad a psiquiatras de diferentes países, afiliaciones y modos de vida para reunirse en esta bella ciudad del centro de Europa y analizar los retos a los que deberá enfrentarse la Psiquiatría.

Habrán conferencias plenarias y conferencias especiales, pronunciadas por distinguidos especialistas del campo, como Felice Lieh-Mak, Juan José López-Ibor, Mario Maj, Juan Mezzich, Ahmed Okasha, Norman Sartorius y Costas Stefanis. Asimismo, la presentación del alcalde de la ciudad de Praga, Pavel Bém, un psiquiatra especializado en adictología, aportará nuevos puntos de vista y experiencias.

En los simposios especiales, cuyos presidentes han sido invitados por el Comité ejecutivo de la WPA, se tratarán temas controvertidos y de importancia global. Serán de gran interés temas como «Servicios de Psiquiatría: satisfacer las exigencias de los profesionales o las necesidades de los pacientes» (G. Lucatelli) o «Temas de importancia en la rehabilitación de personas con traumatismos graves» (M. Kastrup).

El formato más frecuente será el de los simposios regulares, que abordarán temas de interés para la comunidad psiquiátrica mundial, cuya discusión en un foro tan amplio como el Congreso Mundial de Psiquiatría es de gran utilidad. Naturalmente, se ha invitado a todas las Secciones científicas de WPA para presentar en la Sección de simposios el desarrollo en su campo de investigación e interés. Además de ello, el Comité de organización y científico ha decidido extender la invitación a los principales organizadores internacionales y regionales en Psiquiatría, neurología, atención primaria, psicofarmacología, psiquiatría biológica, psiquiatría social y salud mental.

Los participantes del Congreso tendrán ocasión de escuchar las noticias de

los últimos desarrollos en psicofarmacología (S. Kasper), revisiones sobre el estado actual de los trabajos de clasificación (G. Christodoulou, J. Mezzich, C. Mundt, B. Ustun) y una discusión sobre los problemas de violencia y su control en Psiquiatría (J. Alboreda-Florez, Z. Rihmer). Los participantes podrán asistir a ponencias y discusiones sobre servicios adecuados en diferentes contextos (Y. Chen, W. Rutz, N. Shinfuku) y sobre la provisión de asistencia a grupos minoritarios y especiales (M. Amering, J. Copeland, P. Ruiz). Otras contribuciones tratarán sobre la compleja relación entre el individuo y su entorno (J. Aarli, R. Cloninger, K.W.M. Fulford, A. Jablensky).

Los pósters y las comunicaciones orales en el Congreso aportarán las ideas fundamentales con respecto a los temas candentes en la Psiquiatría contemporánea, con el objetivo de que estos temas se constituyan el centro del interés, a fin de lograr una comprensión global y un consenso entre los profesionales.

En las sesiones especialmente dedicadas a las investigaciones recientes se informará a los participantes del Congreso sobre los últimos resultados en las investigaciones en psiquiatría biológica, epidemiología psiquiátrica y otros campos. Para asegurar el acceso a los resultados más recientes, se ha ampliado el plazo de presentación de las nuevas investigaciones más allá de los plazos impuestos a las otras sesiones (29 de febrero de 2008).

Por último, pero no menos importante, en talleres de trabajo y conferencias de casos clínicos se brindará la oportunidad de comentar temas prácticos sobre la asistencia psiquiátrica. Asimismo, se realizarán sesiones de vídeo y películas, que contribuirán a exponer y esclarecer problemas prácticos, así como a entender la manera de enfrentarse a los estigmas frente a pacientes psiquiátricos y a la Psiquiatría en general.

El Comité de organización también está preparando un intenso programa cultural y social, que posibilitará a los participantes foráneos conocer algunos acontecimientos interesantes de la historia local.

Wolfgang Amadeus Mozart compuso su ópera *Don Giovanni* para «las personas de Praga que me comprenden» y la completó durante su estancia en la capital checa. El estreno mundial de la ópera fue dirigido por el propio de Mozart en el Teatro Estatal de Praga de 1787. Ya hemos hecho la reserva para dos noches, 21 y 22 de septiembre, en las que los participantes del Congreso podrán asistir a las representaciones de esta ópera en el Teatro Estatal original.

Franz Kafka vivió y realizó su obra en Praga a principios del siglo xx. Su tumba se encuentra en el nuevo cementerio judío de Zizkov, uno de los barrios de Praga. Durante el Congreso, se organizará una visita temática al museo de Kafka y a otros lugares relevantes de Praga.

La Psiquiatría moderna checa se ha desarrollado bajo la influencia de la Psiquiatría alemana. Uno de los departamentos de Psiquiatría más antiguos de Alemania se instaló en Universidad Charles, de Praga, en 1886. El representante más importante de la Psiquiatría alemana en Praga fue Arnold Pick (1851-1924). Fue jefe de este Departamento de Psiquiatría durante 35 años. En la misma época en que Alois Alzheimer estudiaba la demencia presenil en Munich, Pick describía la demencia frontotemporal (enfermedad de Pick) en Praga en 1892. Durante el Congreso, habrá oportunidad para visitar el Departamento de Psiquiatría, que aloja plantas modernas para pacientes, centros de día, centros de rehabilitación y modernos laboratorios bioquímicos. También habrá ocasión de echar un vistazo al formidable libro de visitas, que data de 1834.

No todo el mundo sabe que Sigmund Freud nació en el territorio de la actual República Checa. Nació el 6 de mayo de 1856 en Pflíbor, una pequeña localidad en Moravia. Su casa natal ha sido recientemente reconstruida y, en la actualidad, alberga un museo con una exposición que recorre toda la vida de Freud. Durante el Congreso, será posible visitar esta casa.

Para más información sobre el Congreso, diríjase a la página web www.wpa-prague2008.cz.

El Congreso de Praga aspira a ayudar a la Psiquiatría a confirmar su posición como disciplina médica respetada que puede aportar conocimientos y capacidades especiales a la Medicina en general. ¡Venga a Praga para participar en el Congreso Mundial de Psiquiatría!

Actualización del Programa Educativo de la WPA sobre Trastornos Depresivos

NORMAN SARTORIUS

Geneva, Switzerland

Con la aprobación del Comité ejecutivo, el Secretario de educación de la WPA, A. Tasman, ha establecido recientemente un grupo de trabajo que revisará y actualizará el Programa educativo de la WPA sobre trastornos depresivos, publicado en 1996. La versión del programa de 1996, consistente en cuatro volúmenes de texto con varios cientos de diapositivas, ha sido ampliamente utilizada para formar a psiquiatras y personal sanitario de otras ramas de la Medicina. Se ha traducido a numerosas lenguas y se ha utilizado como base para la elaboración de programas de formación locales.

Debido a varios desarrollos importantes, se ha hecho necesaria la actualización de este programa. En primer lugar, era necesario aclarar temas referentes al diagnóstico y la clasificación de los trastornos depresivos. Los recientes estudios epidemiológicos, como el World Mental Health Surveys (1), han mostrado diferencias considerables en la prevalencia de trastornos depresivos en diferentes países. Es probable que la mayor parte de estas diferencias se deba a problemas metodológicos y a imperfecciones de los sistemas diagnósticos (inclusive, diferencias en la delimitación del trastorno) que se utilizan actualmente en la investigación y la práctica psiquiátricas. En conjunto, los estudios epidemiológicos indican que la prevalencia de la depresión es elevada y va en aumento; al mismo tiempo, se dispone de numerosos informes –algunos elaborados por grupos como el de los científicos, y otros efectuados por diversas organizaciones y por científicos– que declaran que la prevalencia de los trastornos depresivos realmente es estable y que las cifras supe-

riores son el resultado de una «conspiración» entre la industria farmacéutica y la profesión médica. Por ello, adquirió una enorme importancia la necesidad de una declaración clara y estricta sobre el diagnóstico de los trastornos depresivos –para ser aplicada en la práctica, la enseñanza y la investigación–, y el programa de la WPA ha cubierto esa necesidad.

Otro motivo para la actualización del programa ha sido que en el período 1996-2006 se ha producido un gran avance en los conocimientos, que debía quedar plasmado en el programa: importantes hallazgos sobre la comorbilidad de la depresión y las enfermedades físicas, mayor comprensión de la etiopatogenia de la depresión, confirmación de la contribución de la depresión a la carga general de la enfermedad, nuevos hallazgos sobre la elevada prevalencia de trastornos depresivos en poblaciones castigadas por catástrofes, y nuevas experiencias e indicios sobre la depresión en la edad avanzada.

En los últimos años, los trastornos depresivos en niños también han atraído la atención de psiquiatras, medios de comunicación y público en general. Por ello, otros motivos para la actualización del programa han sido: el reconocimiento del riesgo de suicidio en personas jóvenes, el reconocimiento de la continuidad entre los trastornos depresivos en la infancia y los de la madurez, y el papel que desempeñan los trastornos depresivos en la etiología de afecciones físicas.

La nueva versión del programa constará de cinco capítulos (entre paréntesis se incluyen los nombres de los miembros del grupo de trabajo primariamente responsables de la redacción): 1. Visión de conjunto y aspectos fundamentales (M. Maj, O. Gureje); 2. Trastornos depresivos en enfermedades físicas (M. Riba); 3. Trastornos depresivos en personas de edad

avanzada (E. Chiu, H. Chiu); 4. Métodos de educación sobre la depresión (N. Sartorius, D. Goldberg, L. Gask); 5. Trastornos depresivos en situaciones y grupos de población especiales (M. Maj, O. Gureje, N. Sartorius). El responsable de la coordinación y la revisión global será N. Sartorius, mientras que A. Tasman estará a cargo de la supervisión y de las relaciones con el Comité ejecutivo de la WPA. Cada uno de los capítulos se acompañará de diapositivas y recomendaciones para profundizar la lectura.

El grupo de trabajo que está desarrollando el programa está compuesto por: N. Sartorius (Copresidente), A. Tasman (Copresidente), M. Benyakar, E. Chiu, H. Chiu, S. Douki, L. Gask, D. Goldberg, O. Gureje, S.V. Ivanov, S. Kanba, M. Kastrup, M. Maj, M. Riba, S. Tyano y D. Wasserman. Se han recibido importantes contribuciones a los textos, por parte de: M. Bradley, S. Chaturvedi, F. Courmos, F. Creed, R. Fahrner, L. Grassi, C. Lyketsos, S. Marcus, K. McKinnon, S.R. Vagnhammar y L. Wulsin. Consultores expertos del proyecto son: J.J. López-Ibor, F. Lieh Mak, E. Paykel y C. Stefanis.

La WPA pondrá a disposición un programa gratuito en formato electrónico en su página web www.wpanet.org. Además, la publicación de la versión impresa está prevista para 2008.

World Psychiatry 2008; 7:63-64

Bibliografía

1. Kessler RC, Angermeyer M, Anthony JC et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of mental disorders in the World Health Organization's World Mental Health Survey Initiative. *World Psychiatry* 2007;6:168-76.

