

# World Psychiatry

Edición en Español

REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN MUNDIAL DE PSIQUIATRÍA (WPA)

Volumen 13, Número 2



2015

## EDITORIALES

- Perspectivas y problemas para un enfoque fenomenológico en los delirios 113  
R. BENTALL
- Dinámicas neurales en los trastornos mentales 116  
P.J. UHLHAAS

## ARTÍCULOS ESPECIALES

- Efectos de antipsicóticos, antidepresivos y estabilizadores del estado de ánimo sobre el riesgo de enfermedades físicas en personas con esquizofrenia, depresión y trastorno bipolar C.U. CORRELL, J. DETRAUX, J. LEPELEIRE Y COL. 119
- La eficacia de las psicoterapias psicodinámicas: una actualización P. FONAGY 137

## PERSPECTIVAS

- La iniciativa del NIMH para la medicina experimental T.R. INSEL 151
- El conectoma humano en la salud y en la psicopatología D.C. VAN ESSEN, D.M. BARCH 154
- ¿Qué tiene que ver la serotonina con la depresión? P.J. COWEN, M. BROWNING 158
- La interacción entre el estrés y los factores genéticos en la etiopatogenia de la depresión P. MCGUFFIN, M. RIVERA 161

## FÓRUM – PERSPECTIVAS FENOMENOLÓGICAS Y NEUROCOGNITIVAS DE LOS DELIRIOS

- Perspectivas fenomenológicas y neurocognitivas de los delirios: un panorama crítico L. SASS, G. BYROM 164

### Comentarios

- Delirios, epistemología y fenofobia J. PARNAS 174
- Modelos fenomenológicos de los delirios: inquietudes en torno a la inatención al papel que desempeñan el dolor emocional y la intersubjetividad P.H. LYSAKER, J.A. HAMM 175
- El mundo interpersonal de la psicosis M. RATCLIFFE 176
- La intersubjetividad de los delirios T. FUCHS 178
- Los avances terapéuticos para las personas con delirios provendrán de una mayor especificación e investigación científica P. GARETY 180

- Respuesta a algunos retos fenomenológicos para el modelo de error de predicción de los delirios P.R. CORLETT 181

- ¿Son las correlaciones neurocognitivas de los síntomas subjetivos sutiles el camino a seguir en psiquiatría? T. KIRCHER 184

- La fenomenología es bayesiana en su aplicación a los delirios A.L. MISHARA, P. STERZER 185

- Perspectivas fenomenológicas y neurocognitivas sobre los delirios politématicos y monotématicos M. COLTHEART 186

## ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN

- La edad es importante en la prevalencia y la significación clínica del riesgo ultraelevado para los síntomas y criterios de psicosis en la población general: hallazgos de los estudios BEAR y BEARS-Kid B.G. SCHIMMELMANN, C. MICHEL, A. MARTZ-IRNGARTINGER Y COL. 189

- El genotipo para 5-HTTLPR potencia los efectos de los factores estresantes en la zona de guerra sobre el surgimiento del PTSD y los síntomas depresivos y de ansiedad en soldados desplegados en Irak M.J. TELCH, C.G. BEEVERS, D. ROSENFELD Y COL. 198

- Eficacia comparativa y aceptabilidad de las psicoterapias para la depresión en niños y adolescentes: un análisis sistemático y metanálisis en red X. ZHOU, S.E. HETRICK, P. CULPERS Y COL. 207

## REEVALUACIÓN

- Telepsiquiatría: una actualización de su situación E. ABOUJAUDE, W. SALAME, L. NAIM 223

## PERSPECTIVAS

- Hacia una nueva definición de la salud mental S. GALDERISI, A. HEINZ, M. KASTRUP Y COL. 231
- El modelo alternativo del DSM-5 para los trastornos de la personalidad J.M. OLDHAM 234
- El Manual Diagnóstico Psicodinámico - segunda edición (PDM-2) V. LINGIARDI, N. MCWILLIAMS 237
- Los componentes decisivos del tratamiento asertivo comunitario G.R. BOND, R.E. DRAKE 240

- CARTAS AL EDITOR 243

- NOTICIAS DE LA WPA 253

# World Psychiatry

Edición en Español

REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN MUNDIAL DE PSIQUIATRÍA (WPA)

Volumen 13, Número 2  2015

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

---

## EDICIÓN ORIGINAL

**Editor:** M. Maj (Italy)

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

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

---

## EDICIÓN ESPAÑOLA

**Comité Consultor:** E. Baca (España), E. Belfort (Venezuela), C. Berganza (Guatemala), J. Bobes (España), E. Camarena-Robles (México), F. Chicharro (España), R. Cordoba (Colombia), R. González-Menéndez (Cuba), E. Jadresic (Chile), M. Jorge (Brasil), C. Leal (España), R. Montenegro (Argentina), N. Noya Tapia (Bolivia), A. Perales (Perú), M. Rondon (Perú), L. Salvador-Carulla (España)

---

©Copyright World Psychiatric Association

©Traducción al castellano Ergon

ISSN: 1697-0683

*Reservados todos los derechos.*

*Queda rigurosamente prohibida, sin la autorización escrita del editor, bajo las sanciones establecidas por las leyes, la reproducción parcial o total de esta publicación por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la reprografía y el tratamiento informático, y la distribución de ejemplares mediante alquiler o préstamo públicos.*

*Traducido por: Dr. José Luis González Hernández*

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



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

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



# Perspectivas y problemas para un enfoque fenomenológico en los delirios

**RICHARD BENTALL**

*Department of Psychological Sciences, Liverpool University, Liverpool L69 3GL, UK*

En este número de la revista, Sass y Byrom (1) describen algunos conceptos fenomenológicos de la formación de los delirios (resaltando las experiencias a las que, por simplicidad, me referiré como "experiencias de realidad alterada") e identifican algunos puntos de contacto con la literatura neurocientífica relevante. Como lo admiten libremente, algunas de sus ideas tienen carácter de conjetura, pero se plantea bien el argumento general de que los investigadores debieran considerar seriamente el trabajo de los fenomenólogos.

No es difícil percibir algunas bases comunes entre el enfoque fenomenológico y el enfoque cognitivo-conductual en los delirios. Tal es el caso de algunos de los estudios de casos de Conrad, según fueron traducidos en un documento previo por Bovet y Parnas (2) -por ejemplo, caso número 3 en el que un soldado alemán presenta una enfermedad paranoide después de una serie de fracasos y disgustos- que son fácilmente interpretables dentro de un modelo cognitivo-conductual, lo que resalta la importancia de los sesgos cognitivos y problemas de autoestima preexistentes (3,4).

El modelo de paranoia de Freeman, en concreto, asigna a las experiencias anómalas una función en provocar la búsqueda de significado por parte del paciente y ha sido respaldada por estudios que muestran relaciones entre la paranoia y la pérdida de sueño (5), la utilización de cannabis (6), la pérdida de la audición (7) e incluso una reducción brusca de la estatura modelada en un entorno virtual (8)

De ahí que considero que es mucho lo que se ganaría de una fecundación cruzada entre los diferentes enfoques para comprender los delirios. Aquí planteo algunas interrogantes en torno a cómo se va a lograr esto, haciendo eco, en cierta medida, de argumentos previamente planteados por otros, que han comentado sobre el estudio fenomenológico de las alucinaciones (9).

Por mucho tiempo se han reconocido en psicología los problemas que implica la notificación de experiencias privadas y en un determinado momento condujeron a una versión metodológica del conductismo que regía los informes en primera persona de procesos mentales como ilegítimos (10). Aunque pocos asumirían esta posición extrema hoy en día, el problema no ha desaparecido. Estudios originales (11) y más recientes (12) ampliamente han demostrado que las personas muy a menudo "dicen más de lo que pueden saber" sobre lo que está ocurriendo en sus mentes.

Los fenomenólogos aducen que sus métodos no se comprometen de esta manera, pues difieren en algunos aspectos importantes de la introspección. Mientras que el introspeccio-

nista trata de obtener acceso directo a los mecanismos, a los participantes en los estudios fenomenológicos se les da instrucciones para que informen experiencias burdas, haciendo a un lado sus suposiciones e interpretaciones acerca de estas experiencias (13), y transmitiéndolas a un entrevistador cuya relación con el informante se ha caracterizado como una de empatía fundamental (14).

Es discutible que esta diferenciación sea tan clara como se anuncia (las preguntas fenomenológicas, me parece, a menudo hacen inferencias sobre mecanismos). Aunque así es, el enfoque fenomenológico plantea una dificultad más sutil que fue analizada en la filosofía subsiguiente de L. Wittgenstein (15) y claramente descrita con detalle por el conductista radical B. F. Skinner (16).

Por contraposición a algunas caracterizaciones incorrectas de la postura de Skinner, él no dudaba de que podemos hablar sobre experiencias privadas, pero le desconcertaba cómo podemos hacerlo. Al igual que Wittgenstein, vio que el lenguaje es la creación de un colectivo verbal y que, por tanto, aprender a cómo describir precisa tres elementos: el individuo, el estímulo que se va a describir y (crucialmente) por lo menos otro usuario competente del lenguaje que también tenga acceso a ese estímulo. Considérese, por ejemplo, cómo aprendemos a identificar objetos físicos simples como el mobiliario. Si llamo silla a una "mesa", otro miembro del colectivo verbal me puede corregir, si puede ver que estoy mirando una silla. También se me pueden enseñar nuevas respuestas verbales ("esa es una tumbona"; o "una tumbona tiene las siguientes características..."). Estas oportunidades se niegan en el caso de experiencias a las que sólo el interlocutor tiene acceso, por lo cual, una gran parte de nuestro lenguaje de experiencia es metafórico - "un dolor lancinante", "con el corazón triste" (17). Incluso la palabra "depresión" es una metáfora, hurtada inicialmente por los psiquiatras a los cardiólogos para señalar lo opuesto a la excitación, antes que pasara al lenguaje cotidiano (18).

Desde luego, los fenomenólogos están al tanto del papel que desempeña la metáfora en los estudios de experiencias. La descripción de Conrad del trema que antecede al inicio de los delirios es explícitamente metafórica. No obstante, nos quedan interrogantes difíciles con respecto a exactamente qué es lo que está ocurriendo cuando se dan estos informes. ¿Qué clase de estímulo se está informando? Y ¿Cómo decidiremos entre afirmaciones fenomenológicas diferentes pero aparentemente incompatibles, como las de, por ejemplo, Conrad o Matussek? Sin alguna clase de criterio externo, estas interrogantes parecen no tener solución.

Una posible solución es cartografiar los informes fenomenológicos sobre las otras clases de datos, por ejemplo, los derivados de estudios de diagnóstico por neuroimágenes, según lo recomiendan Sass y Byrom y otros antes que ellos (13). Un primer paso mínimo sería abordar las cuestiones de fiabilidad (el grado en el cual diferentes entrevistadores obtienen informes fenomenológicos finales o diferentes). Ha habido algunos avances en este sentido, por ejemplo, la elaboración del Examen de las Autoexperiencias Anómalas (19). En última instancia, este enfoque conduciría a investigaciones empíricas cuantitativas, para determinar en quiénes y en cuáles circunstancias ocurren las experiencias de realidad alterada.

Para algunos de los fenomenólogos analizados por Sass y Byrom, por ejemplo Jaspers, la respuesta a la pregunta "¿en quién?" está "en personas con esquizofrenia". En principio, esta aseveración podría ser analítica o sintética. En el primer caso, lo que se está proponiendo es una redefinición estrecha de la esquizofrenia que, sospecho, sería incómoda para muchos investigadores modernos. Si la afirmación es sintética, entonces es necesaria la investigación empírica para demostrar que todos (o por lo menos solo) los pacientes con esquizofrenia (definida por algunos otros criterios) tienen esas experiencias.

Un estudio de 155 pacientes consecutivos remitidos a servicios de psiquiatría reveló que la perplejidad y las autoexperiencias anormales (similares al concepto de *trema* de Conrad) fueron comunicadas por muchos, pero no por todos los pacientes con primer episodio de esquizofrenia (20). En otro estudio (21) se hizo el descubrimiento aparentemente espectacular de que un 70% de los pacientes no psicóticos con los "síntomas básicos" (en su mayor parte experiencias de realidad alterada) presentaron esquizofrenia en el seguimiento a largo plazo. Sin embargo, este hallazgo se ve menos espectacular cuando se toma en cuenta que se perdió el seguimiento en dos tercios de los casos. Presuponiendo que estos pacientes tenían más posibilidades de no ser psicóticos, la tasa de conversión verdadera probablemente fue de un 25%, aproximadamente. Claramente sería útil más investigación en este sentido.

Sin embargo, una dificultad insuperable es que la esquizofrenia no es un concepto muy coherente, con base en cualquier criterio con el que se pudiesen comparar los datos fenomenológicos. Por ejemplo, la investigación de familias y los estudios moleculares muestran un sustancial componente genético compartido con otros diagnósticos (22,23), los datos clínicos y neurocientíficos respaldan un proceso continuo con los trastornos afectivos, más que entidades nosológicas diferentes (24) y los análisis multifactoriales de datos de síntomas apuntan a múltiples síndromes independientes dentro de la amplia categoría de esquizofrenia (25,26). De ahí que, si bien Sass y Byrom expresan la esperanza de que la fenomenología podría mostrar "cómo los síndromes" (como la esquizofrenia) pueden encarnar en diferentes modos globales de vida psicológica que pueden volver a los síntomas (como el delirio) más heterogéneos de lo que por lo demás parecen" (1), es improbable que los datos fenomenológicos o, por lo demás, cualquier otra clase de datos, pudiese llevar a una teoría unificada de la esquizofrenia. Un enfoque mucho mejor sería tratar las experiencias de realidad alterada como fenómenos a investigar por sí mismos.

La creencia de que las experiencias de realidad alterada son indicativas de esquizofrenia, sin duda ha sido fomentada por el supuesto de que estas experiencias yacen más allá de la reali-

dad de la vida mental normal. Sin embargo, debemos ser cautos al asumir esta suposición, sobre todo dadas las pruebas recientes que continúan vinculando la psicosis a las experiencias humanas normales (27).

Las experiencias de realidad alterada suelen ser desencadenadas por los pacientes durante el interrogatorio intensivo tras una crisis vital profunda, en la cual es seguro que haya una búsqueda de significado. Esto no significa que se deban descartar, pero significa que debemos buscar comparaciones con experiencias excepcionales de personas normales, en vez de con vida normal. Por ejemplo, podríamos comparar el inicio de la psicosis con otros cambios bruscos en la vida, como la conversión religiosa.

De hecho, la conversión religiosa comparte algunas similitudes con la formación de delirios en una serie de dimensiones. Por ejemplo, la adolescencia es un periodo de alto riesgo para ambas (28). Por mucho tiempo se ha reconocido que la conversión religiosa, como el inicio de los delirios, a menudo ocurre con un trasfondo de crisis personal (29). El apego inseguro es un factor predisponente a la conversión religiosa (30) lo mismo que a los delirios paranoides (31). Puede haber otras similitudes, por ejemplo, en términos de procesamiento de la información y otras clases de funcionamiento psicológico. En algunos estudios se han informado dificultades para distinguir a las personas religiosas y los pacientes con delirios (32,33), aunque es posible que no se plantearon las interrogantes correctas.

Si debiéramos ser cautos con la suposición de que los delirios son diferentes a otras clases de creencias y actitudes, un corolario es que debemos tener muy presente que gran parte de la vida mental ordinaria no se ha analizado bien. Por consiguiente, las creencias y las actitudes normales pueden ser mucho más complejas de lo que solemos suponer.

Si el análisis fenomenológico esclarecerá estados mentales anormales, tal vez puede comenzar ayudándonos a comprender mejor lo ordinario.

## Bibliografía

1. Sass L, Byrom G. Phenomenological and neurocognitive perspectives on delusions: a critical overview. *World Psychiatry* 2015;14:164-73.
2. Bovet P, Parnas J. Schizophrenic delusions: a phenomenological approach. *Schizophr Bull* 1993;19:579-97.
3. Bentall RP, Corcoran R, Howard R et al. Persecutory delusions: a review and theoretical integration. *Clin Psychol Rev* 2001;21:1143-92.
4. Freeman D, Garety PA, Kuipers E et al. A cognitive model of persecutory delusions. *Br J Clin Psychol* 2002;41:331-47.
5. Freeman D, Pugh K, Vorontsova N et al. Insomnia and paranoia. *Schizophr Res* 2009;108:280-4.
6. Freeman D, Dunn G, Murray RM et al. How cannabis causes paranoia: using the intravenous administration of D9-tetrahydrocannabinol (THC) to identify key cognitive mechanisms leading to paranoia. *Schizophr Bull* 2015;41:391-9.
7. Thewissen V, Myin-Germeys I, Bentall RP et al. Hearing impairment and psychosis revisited. *Schizophr Res* 2005;76:99-103.
8. Freeman D, Evans N, Lister R et al. Height, social comparison and paranoia: an immersive virtual reality experimental study. *Psychiatry Res* 2014;218:348-52.
9. McCarthy-Jones S, Krueger J, Larøi F et al. Stop, look, listen: the need for philosophical phenomenological perspectives on auditory verbal hallucinations. *Front Hum Neurosci* 2013;7:127.

10. Watson JB. Behaviorism. New York: Norton, 1924.
11. Nisbett R, Wilson T. Telling more than we can know: verbal reports on mental processes. *Psychol Rev* 1977;84:231-59.
12. Roser M, Gazzaniga M. Automatic brains — interpretive minds. *Curr Dir Psychol Sci* 2004;13:56-9.
13. Gallagher S, Sørensen JB. Experimenting with phenomenology. *Conscious Cogn* 2006;15:119-34.
14. Ratcliffe M. Phenomenology as a form of empathy. *Inquiry: An Interdisciplinary Journal of Philosophy* 2012;55:473-95.
15. Wittgenstein L. Philosophical investigations. London: Blackwell, 1953.
16. Skinner BF. The operational analysis of psychological terms. *Psychol Rev* 1945;52:270-7.
17. Richards G. On psychological language and the physiomorphic basis of human nature. London: Routledge, 1989.
18. Berrios GE. Mood disorders. In: Berrios G, Porter R (eds). *A history of clinical psychiatry*. London: Athlone Press, 1995:384-408.
19. Parnas J, Møller P, Kircher T et al. EASE: Examination of Anomalous Self-Experience. *Psychopathology* 2005;38:236-58.
20. Parnas J, Handest P, Jansson L et al. Anomalous subjective experience among first-admitted schizophrenia spectrum patients: empirical investigation. *Psychopathology* 2005;38:259-67.
21. Klosterkotter J, Hellmich M, Steinmeyer EM et al. Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Arch Gen Psychiatry* 2008;58:158-64.
22. Lichtenstein P, Yip BH, Bjork C et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet* 2009;373:234-9.
23. Owen MJ. Implications of genetic findings for understanding schizophrenia. *Schizophr Bull* 2012;38:904-7.
24. Tamminga CA, Pearlson G, Keshavan M et al. Bipolar and Schizophrenia Network for Intermediate Phenotypes: outcomes across the psychosis continuum. *Schizophr Bull* 2014;40(Suppl. 2): S131-7.
25. Demjaha A, Morgan K, Morgan C et al. Combining dimensional and categorical representation of psychosis: the way forward for DSM-V and ICD-11? *Psychol Med* 2009;39:1943-55.
26. Reininghaus U, Priebe S, Bentall RP. Testing the psychopathology of psychosis: evidence for a general psychosis dimension. *Schizophr Bull* 2013;39:884-95.
27. Linscott RJ, van Os J. Systematic reviews of categorical versus continuum models in psychosis: evidence for discontinuous subpopulations underlying a psychometric continuum. Implications for DSM-V, DSM-VI, and DSM-VII. *Annu Rev Clin Psychol* 2010;6:391-419.
28. Hood RW, Hill PC, Spilka B. *The psychology of religion: an empirical approach*, 4th ed. New York: Guilford, 2009.
29. James W. *The varieties of religious experience*. London: Penguin Press, 1902.
30. Granqvist P, Kirkpatrick LA. Religious conversion and perceived childhood attachment: a meta-analysis. *Int J Psychol Religion* 2004;14:223-50.
31. Wickham S, Sitko K, Bentall RP. Insecure attachment is associated with paranoia but not hallucinations in psychotic patients: the mediating role of negative self esteem. *Psychol Med* 2015;45: 1495-507.
32. Peters E, Day S, McKenna J et al. Delusional ideation in religious and psychotic populations. *Br J Clin Psychol* 1999;38:83-96.
33. Roberts G. Delusional belief systems and meaning in life: a preferred reality? *Br J Psychiatry* 1991;159(Suppl. 14):19-28.

# Dinámicas neurales en los trastornos mentales

PETER J. UHLHAAS

*Institute of Neuroscience and Psychology, University of Glasgow, Glasgow, UK*

La investigación de los sustratos fisiopatológicos de los trastornos mentales sigue siendo un reto importante para la investigación psiquiátrica. Si bien los trastornos psiquiátricos importantes tienen una firma biológica que se puede identificar mediante una gama de métodos de neuroimágenes, los biomarcadores que permiten una diferenciación fiable entre diferentes trastornos así como la detección de las enfermedades en etapas tempranas han tenido solo una eficacia moderada. Dada la importancia de la intervención temprana en una serie de trastornos aunada a la tendencia a la medicina personalizada (1), comprender los mecanismos neurobiológicos subyacentes tiene crucial importancia para desarrollar tratamientos y asistencia médica más eficaces.

Aunque las dificultades en el campo también se deben a la imbricación nosológica entre los diferentes trastornos y una deficiente validez de constructo de los diagnósticos principales, un impedimento también ha sido la comprensión y disponibilidad escasas de herramientas de medición para esclarecer la dinámica neuronal compleja en redes a gran escala y sus disfunciones. En la investigación de la esquizofrenia, por ejemplo, la búsqueda de firmas biológicas subyacentes de síntomas clínicos y disfunciones cognitivas por mucho tiempo se había enfocado en la contribución de regiones circunscritas del cerebro, como la corteza prefrontal. En contraste con este punto de vista, que en gran parte se inspiró en los hallazgos de la neuropsicología clínica, la investigación actual parece indicar que las alteraciones anatómicas implican una extensa serie de regiones corticales y subcorticales (2). Sobre la base de estas observaciones y de una extensa serie de investigaciones que resaltan una alteración neural y cognitiva distribuida, la hipótesis que me gustaría plantear es que la esquizofrenia y tal vez otros trastornos mentales posiblemente representen alteraciones sistémicas que implican fundamentalmente una alteración de la dinámica de procesos neurales en las redes a gran escala (3).

Esto está respaldado por datos recientes que resaltan que los procesos cognitivos y ejecutivos durante el funcionamiento normal del cerebro esencialmente emergen de la actividad coordinada de poblaciones neuronales distribuidas que dinámicamente están configuradas sobre la estructura fundamental de las conexiones anatómicas fijas (4, 5). La organización de las conexiones anatómicas y su contribución a las alteraciones funcionales es resaltada en el artículo de Van Essen y Barch (6) en este número de la revista, que resume los avances recientes en las neuroimágenes estructurales y funcionales, sobre todo en el mapeo de conexiones neurales por lo que respecta a sus vías estructurales y funcionales, el llamado “conectoma”.

El conectoma del cerebro tiene propiedades de pequeño mundo (7), lo que implica que incluso grupos neurales distri-

buidos en diferentes regiones corticales distantes se pueden comunicar entre sí en forma directa o a través de solo un pequeño número de nodos interpuestos. Desde esta perspectiva, la cognición, la conciencia y sus alteraciones no son propiedades que se originen en unidades neuronales aisladas, sino más bien en la acción distribuida y coordinada de un gran número de ensambles neuronales (5).

Se han acumulado datos que indican que tal coordinación neuronal se logra a través de la modulación del sincronismo de la actividad rítmica en frecuencias bajas y altas. Si bien las oscilaciones neurales en neurociencia datan de hace mucho tiempo, Singer y sus colaboradores fueron quienes descubrieron que las oscilaciones en el rango beta/gamma (13-30/30-200 Hz) establecen una sincronización precisa entre las respuestas neurales distribuidas en la corteza visual (8), que condujeron a la hipótesis de que la actividad rítmica a altas frecuencias constituye un mecanismo para establecer oportunidades temporales para la comunicación neuronal (9).

Esta perspectiva ha contribuido a la conceptualización del cerebro como un sistema complejo autoorganizado en el cual múltiples regiones densamente interconectadas pero funcionalmente especializadas cooperan en constelaciones siempre cambiantes, dependientes de contexto y de tareas. Las variables importantes y distintivas de estos procesos dinámicos son la potencia y la frecuencia de la actividad oscilatoria en los circuitos locales y la sincronización de largo alcance de estas actividades temporalmente estructuradas en las regiones del cerebro. Los procesos oscilatorios, sobre todo en las frecuencias de la banda gamma, sirven para los cálculos corticales genéricos subyacentes a la codificación local de la información, en tanto que la sincronización de largo alcance en las frecuencias bajas —theta (4-8 Hz), alfa (8-13 Hz) y beta (13-30 Hz)— sirven para el acoplamiento efectivo entre regiones del cerebro más distantes entre sí (10).

Recientemente han surgido indicios de que la fisiopatología de la esquizofrenia, pero también de los trastornos de la gama del autismo y la enfermedad de Alzheimer, fundamentalmente puede implicar alteraciones en la sincronía y la amplitud de las oscilaciones neurales (sincronía neural) (11), lo que resalta que una alteración en la dinámica neuronal puede parte central de estos trastornos. Si bien en la actualidad no está claro en qué medida tales alteraciones pueden ser causantes en la patogénesis de estos síndromes, la hipótesis de que los cambios en la precisión y la fuerza de las oscilaciones neuronales subyacen a las disfunciones cognitivas y posiblemente a determinados síntomas clínicos en varios trastornos, es congruente con las observaciones recientes de que la esquizofrenia y los trastornos afines se caracterizan por alteraciones de la organización del conectoma (12), lo que indica que los cambios en la disposi-

ción de las conexiones cortico-corticales podrían repercutir en el establecimiento de interacciones funcionales a gran escala (véase también 6 en este número de la revista).

Esta perspectiva pronostica además que los mecanismos que intervienen en asegurar la generación de estados neuronales coordinados posiblemente sea disfuncional en los trastornos mentales y por tanto podría ofrecer nuevas dianas de tratamiento y posibilidades para la intervención temprana. Durante el funcionamiento normal del cerebro, las redes de interneuronas GABAérgicas mutuamente interactivas intervienen decisivamente como marcapasos en la generación de oscilaciones de gran frecuencia en los circuitos locales. Además, la activación de las interneuronas GABAérgicas mediada por receptores de AMPA y NMDA es esencial para la generación de la actividad oscilatoria e interviene en la sincronización a largo alcance de grupos celulares espacialmente segregados (3).

La alteración de las oscilaciones de alta frecuencia en la esquizofrenia pero también en los trastornos de la gama del autismo es congruente con las disfunciones de la interneuronas GABAérgicas como una alteración central en estos trastornos (13). Además, modelos animales demuestran que diversos factores de riesgos genéticos y ambientales convergen en defectos específicos en el desarrollo y la función de las interneuronas (3), lo que resalta que tales disfunciones constituyen una vía decisiva común para varios síndromes que conducen a alteraciones en la generación de la actividad rítmica y las disfunciones cognitivas.

Los datos sobre las disfunciones GABAérgicas se acompañan de hallazgos que resaltan la importancia de la neurotransmisión glutamatérgica anómala en trastornos psiquiátricos. En la esquizofrenia, se considera que el hipofuncionamiento del receptor de NMDA está implicado decisivamente en las disfunciones cognitivas lo mismo que en los síntomas psicóticos, ya que el bloqueo de ese receptor puede recrear muchas manifestaciones del trastorno en participantes humanos y modelos animales (14).

A fin de avanzar más el rol de la dinámica neuronal anómala en la explicación de los trastornos mentales mayores y establecer vínculos estrechos con las variables neurobiológicas subyacentes, un requisito indispensable decisivo son las herramientas de imágenes no cruentas que tienen suficiente resolución temporal y espacial. Hasta en tiempos recientes, los estudios en que se investiga la organización espacial de las redes corticales a gran escala solo se podían llevar a cabo mediante imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI), ya que las técnicas de análisis de fuentes modernas para los datos electrofisiológicos que complementan la resolución temporal excelente de la electro/magnetoencefalografía (EEG/MEG) no estaban disponibles. Sin embargo, estudios recientes que han mapeado las redes corticales oscilatorias durante los procesos cognitivos y ejecutivos han demostrado la factibilidad de este método, resaltando que las modulaciones en la sincronía entre las regiones del cerebro son muy decisivas para los procesos cognitivos (10).

Si bien los métodos de EEG/MEG tienen la resolución temporal necesaria para captar la dinámica neuronal en escalas de tiempo realista, una desventaja distintiva de estos enfoques es también el hecho de que están idealmente adaptadas para la investigación transferible. Las oscilaciones neurales y los mecanismos moleculares y circuitos que subyacen a ellos están

muy conservados en toda una gama de especies (15), permitiendo así que las hipótesis relacionadas con los mecanismos biológicos subyacentes a las oscilaciones neurales alteradas sean evaluadas directamente en modelos animales y en preparaciones *in vitro*. Esta posibilidad puede no ofrecer las otras técnicas de imágenes, como la resonancia magnética funcional, para la cual los mecanismos biológicos de la generación de señales son menos claros y es más difícil la transferencia directa de los hallazgos a partir de datos obtenidos con experimentos humanos a modelos animales.

Además, los esclarecimientos decisivos de la fisiopatología de los trastornos mentales importantes posiblemente también precisen centrarse en poblaciones con riesgo. Los síndromes psiquiátricos principales como la esquizofrenia y la enfermedad de Alzheimer implican un periodo prodrómico extendido antes de la manifestación plena de los síntomas clínicos y el diagnóstico, durante el cual ya se manifestaron las alteraciones cognitivas. Dado que los tratamientos disponibles no resuelven las disfunciones de circuitos una vez que los síntomas clínicos alcanzan los umbrales diagnósticos actuales, la investigación de biomarcadores para la intervención temprana dirigida es decisiva. Los métodos de EEG/MEG idealmente están adaptados para esta meta, ya que la amplia gama de frecuencias de oscilación proporciona un espacio paramétrico que se puede utilizar para delimitar la dinámica neuronal específica de trastornos, la cual entonces se puede utilizar para identificar los mecanismos fisiopatológicos subyacentes en la investigación preclínica.

Por otra parte, tales estudios también pueden revelar aspectos de la neurobiología que pueden estar más cercanos al centro esencial de los trastornos mentales. Por ejemplo, es concebible que determinadas manifestaciones clínicas como los síntomas positivos de la esquizofrenia, reflejen la respuesta adaptativa del sistema a una alteración más fundamental en la dinámica neuronal. Desde esta perspectiva, los factores de riesgos genéticos y ambientales producen una alteración primaria que conduce a una perturbación de la dinámica a gran escala y las disfunciones cognitivas. Esta perspectiva es congruente con las formulaciones previas que han resaltado la importancia de una diferenciación entre los síntomas primarios o básicos y los fenómenos secundarios y accesorios en la esquizofrenia, pero que más tarde básicamente representaron fenómenos compensadores y de adaptación hacia una alteración fundamental de los procesos neuronales.

Si bien algunos de los aspectos planteados en este artículo reflejan debates prolongados tanto en neurociencia cognitiva como en psiquiatría con respecto a la naturaleza de las funciones cerebrales y sus alteraciones, tal vez solo hasta ahora, conforme ha aumentado el conocimiento y tecnología disponible para analizar la dinámica a gran escala, pueda estar al alcance comprender la fisiopatología de los trastornos mentales. Tal dilucidación no solo tendría una tremenda utilidad para fines científicos, sino también permitiría intervenciones tempranas más eficaces así como el desarrollo de tratamientos adecuados dirigidos a reducir los costos humanos y sociales relacionados con los trastornos mentales importantes.

## Bibliografía

1. Insel TR. The arrival of preemptive psychiatry. *Early Interv Psychiatry* 2007;1:5-6.

2. Fornito A, Zalesky A, Pantelis C et al. Schizophrenia, neuroimaging and connectomics. *Neuroimage* 2012;62:2296-314.
3. Uhlhaas PJ, Singer W. Neuronal dynamics and neuropsychiatric disorders: toward a translational paradigm for dysfunctional large-scale networks. *Neuron* 2012;75:963-80.
4. Tognoli E, Kelso JA. The metastable brain. *Neuron* 2014;81:35-48.
5. Varela F, Lachaux JP, Rodriguez E et al. The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nat Rev Neurosci* 2001;2:229-39.
6. Van Essen DC, Barch DM. The human connectome in health and psychopathology. *World Psychiatry* 2015;14:154-7.
7. Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:186-98.
8. Gray CM, König P, Engel AK et al. Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties. *Nature* 1989;338:334-7.
9. Fries P. A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends Cogn Sci* 2005;9:474-80.
10. Siegel M, Donner TH, Engel AK. Spectral fingerprints of large-scale neuronal interactions. *Nat Rev Neurosci* 2012;13:121-34.
11. Uhlhaas PJ, Singer W. Neural synchrony in brain disorders: relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology. *Neuron* 2006;52:155-68.
12. Fornito A, Bullmore ET. Connectomic intermediate phenotypes for psychiatric disorders. *Front Psychiatry* 2012;3:32.
13. Marin O. Interneuron dysfunction in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* 2012;13:107-20.
14. Kantrowitz JT, Javitt DC. N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor dysfunction or dysregulation: the final common pathway on the road to schizophrenia? *Brain Res Bull* 2010;83:108-21.
15. Buzsaki G, Logothetis N, Singer W. Scaling brain size, keeping timing: evolutionary preservation of brain rhythms. *Neuron* 2013;80:751-64.

# Efectos de antipsicóticos, antidepresivos y estabilizadores del estado de ánimo sobre el riesgo de enfermedades físicas en personas con esquizofrenia, depresión y trastorno bipolar

CHRISTOPH U. CORRELL<sup>1,4</sup>, JOHAN DETRAUX<sup>5</sup>, JAN LEPELEIRE<sup>6</sup>, MARC DE HERT<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Zucker Hillside Hospital, North Shore - Long Island Jewish Health System, Glen Oaks, New York, NY, USA; <sup>2</sup>Department of Psychiatry and Molecular Medicine, Hofstra North Shore LIJ School of Medicine, Hempstead, New York, NY, USA; <sup>3</sup>Psychiatric Neuroscience Center of Excellence, Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset, New York, NY, USA; <sup>4</sup>Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York, NY, USA; <sup>5</sup>Department of Neurosciences, Catholic University Leuven, B-3070 Kortenberg, Belgium; <sup>6</sup>Department of Public Health and Primary Care, University of Leuven, B-3000 Leuven, Belgium.

Las personas con enfermedades mentales graves por lo general tienen una vida más breve que la población general. Esta mortalidad excesiva se debe principalmente a enfermedades físicas. Después de los factores relacionados con enfermedades mentales, el estilo de vida no saludable y las discrepancias en el acceso a la atención a la salud y su utilización, los fármacos psicoactivos pueden contribuir al riesgo de morbilidad física y mortalidad. Analizamos sistemáticamente los efectos de antipsicóticos, antidepresivos y estabilizadores afectivos sobre los resultados en la salud física en personas con esquizofrenia, depresión y trastorno bipolar. Actualizando y expandiendo nuestro análisis sistemático previo publicado en esta revista, realizamos una búsqueda en MEDLINE (noviembre de 2009-noviembre de 2014), combinando los términos de MeSH para las categorías de enfermedades físicas principales (o enfermedades relevantes dentro de estas categorías) con esquizofrenia, trastorno depresivo mayor y trastorno bipolar, y las tres clases de psicoactivos principales que recibieron la aprobación reglamentaria para estos trastornos, es decir, antipsicóticos, antidepresivos y estabilizadores afectivos. Dimos prioridad a los resultados de análisis (sistemáticos) y metanálisis cuando fue posible. Los antipsicóticos y, en un grado más restringido, los antidepresivos y los estabilizadores afectivos, conllevan un incremento del riesgo de diversas enfermedades físicas, entre ellas, obesidad, dislipidemia, diabetes mellitus, trastornos tiroideos, hiponatremia; enfermedades cardiovasculares, de las vías respiratorias, digestivas, hematológicas, musculoesqueléticas y renales, así como trastornos de movimiento y convulsiones. Las dosis más altas, la polifarmacia y el tratamiento de individuos vulnerables (por ejemplo, mayores o jóvenes), conlleva un mayor riesgo absoluto (ancianos) y relativo (jóvenes) para la mayor parte de estas enfermedades físicas. En qué grado interactúan los factores de riesgo específicos de medicación y específicos de pacientes, y de qué manera se pueden minimizar los resultados adversos, permitiendo a los pacientes obtener ventajas máximas de estos medicamentos, exige una atención clínica adecuada y más investigación.

**Palabras clave:** Enfermedades físicas, trastorno cardiovascular, metabólico, endocrino, digestivo, respiratorio, esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión, antipsicóticos, antidepresivos, estabilizadores afectivos.

(*World Psychiatry* 2015;14:119–136)

Las personas con enfermedades mentales graves (EMG), sobre todo esquizofrenia, trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor, tienen una tasa de mortalidad promedio que es dos a tres veces más alta que la población general (1-3), lo que se corresponde con un acortamiento en la esperanza de vida de 10 a 25 años (2-9). Las causas más frecuentes de muerte en personas con EMG son las enfermedades físicas (10).

Los factores relacionados con enfermedades mentales, las opciones de estilo de vida no saludables, así como las discrepancias, no sólo en el acceso y la utilización de la atención a la salud, sino también en la prestación de cuidados a la salud, contribuyen a resultados más desfavorables en la salud física de personas con EMG (11). Sin embargo, la utilización de fármacos psicoactivos puede incrementar más el riesgo de complicaciones o trastornos físicos.

El conocimiento exhaustivo de los efectos de fármacos psicoactivos utilizados con frecuencia —antipsicóticos, antidepresivos y estabilizadores afectivos— sobre la salud física en personas con EMG puede proporcionar información sobre mejores opciones o estrategias de tratamiento.

Actualizando y expandiendo nuestro análisis previo publicado en esta revista (11), realizamos una búsqueda sistemática en MEDLINE (noviembre de 2009 a noviembre de 2014) para identificar datos epidemiológicos, de morbilidad y mortalidad, combinando los términos de MeSH para las principales cate-

gorías de enfermedades físicas o enfermedades relevantes dentro de esas categorías (Tabla 1) con esquizofrenia, trastorno depresivo mayor y trastorno bipolar, y las tres clases principales de psicoactivos que han recibido la aprobación de las autoridades sanitarias para estos trastornos psiquiátricos, es decir, antipsicóticos, antidepresivos y estabilizadores afectivos. Aunque los fármacos psicoactivos pueden incrementar el riesgo de muchas enfermedades físicas, nos enfocamos en una serie selecta de enfermedades. Asimismo, restringimos nuestra búsqueda a los análisis y metanálisis pertinentes en idioma inglés (sistemáticos) aunque para determinadas enfermedades físicas se seleccionaron estudios individuales relevantes.

Las búsquedas en MEDLINE generaron 13.477 aciertos (Tabla 1). A continuación resumimos los hallazgos referentes a la relación de antipsicóticos, antidepresivos y estabilizadores afectivos para cada enfermedad/dominio físico.

## ENFERMEDADES NUTRICIONALES Y METABÓLICAS

### Obesidad

Las personas con EMG, en comparación con la población general, tienen más riesgo de presentar preobesidad y obesidad (12-15). La posibilidad de la obesidad se incrementó 2,8 a 4,4

**Tabla 1.** Resultados de la búsqueda en MEDLINE: categoría de enfermedad (+ EMG, + psicoactivo)

**Enfermedades nutricionales y metabólicas; 1.958 impactos (358 análisis)**

Obesidad: 1.550 aciertos (266 análisis)

Dislipidemia: 408 aciertos (92 análisis)

**Enfermedades del sistema endocrino: 1.709 aciertos (324 análisis)**

Diabetes mellitus/cetoacidosis diabética (1.305 aciertos (256 análisis)

Trastornos tiroideos/hiponatremia/SIADH: 404 aciertos (68 análisis)

**Enfermedades cardiovasculares: 1.394 aciertos (211 análisis)**

Cardiopatía coronaria/muerte cardíaca súbita: 617 aciertos (85 análisis)

Trastornos cardiovasculares: 777 aciertos (126 análisis)

Hipertensión/miocarditis: 965 aciertos (165 análisis)

**Enfermedades de las vías respiratorias**

Neumonía: 108 aciertos (11 análisis)

**Enfermedades digestivas**

Enfermedades hepáticas/estreñimiento: 672 aciertos (150 análisis)

**Neoplasias**

Cáncer: 2.398 aciertos (396 análisis)

**Enfermedades musculoesqueléticas**

Osteoporosis: 163 aciertos (49 análisis)

**Enfermedades hematológicas: 364 aciertos (40 análisis)**

**Otras enfermedades: 4.121 aciertos (890 análisis)**

EMG, enfermedad mental grave; SIADH, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

tantos en pacientes con esquizofrenia y 1,2 a 1,7 tantos en aquellos con depresión mayor o trastorno bipolar (16-22).

El aumento de peso —que se suele evaluar mediante el cambio en el peso corporal, el cambio en el índice de masa corporal o el cambio de peso clínicamente relevante ( $\geq 7\%$ ) con respecto al inicio (23,24)— es un efecto secundario bien documentado de los antipsicóticos durante el tratamiento agudo y de mantenimiento de pacientes con esquizofrenia, que afecta a un 15%-72% de estos pacientes (11).

Sin embargo, existe una jerarquía para el riesgo de aumento de peso entre los antipsicóticos que se ha confirmado en diferentes estudios y metanálisis (11,23-33). El aumento de peso es máximo con los antipsicóticos de segunda generación (SGA), clozapina y olanzapina, aunque quetiapina, risperidona, paliperidona e iloperidona tienen un riesgo intermedio. Aripiprazol, amisulprida, ziprasidona, asenapina y lurasidona tienen un menor o mínimo efecto sobre el peso corporal (11) (Tabla 2), aunque los efectos observados dependen del grado de exposición al tratamiento previo (30). En niños y adolescentes (<18 años) se ha identificado aproximadamente la misma jerarquía para el riesgo de aumento de peso con estos fármacos (23,34-36), pero en un mayor grado, lo cual probablemente se debe a menos exposición previa a antipsicóticos (30). Entre los antipsicóticos de primera generación (FGA), los compuestos de alta potencia, como la clorpromazina y la tioridazina, tienen un mayor potencial de aumento de peso que los fármacos con gran potencia, como el haloperidol (11,30).

Sin embargo, ningún antipsicótico se debiera considerar verdaderamente neutral en cuanto al peso, ya que la proporción de individuos que experimentan aumento de peso importante es mayor con cualquier SGA que con placebo (11,31). Los pacien-

tes que nunca han recibido antipsicóticos o que están en su primer episodio, son más vulnerables a aumentar de peso, ya que todos los antipsicóticos han producido aumento de peso importante en estos casos (24). Además, se ha observado que los antipsicóticos producen un incremento de peso más intenso en estos pacientes que en los que padecen esquizofrenia crónica (37).

En general, el aumento de peso con antipsicóticos es rápido durante las primeras semanas, se desacelera gradualmente y a menudo alcanza una meseta al cabo de un año (23). Los resultados indican que el primer año de tratamiento antipsicótico es un periodo crítico para el incremento de peso y las anomalías metabólicas (38), ya que el aumento rápido inicial de peso es un buen indicador de incremento del peso a largo plazo y de obesidad (23,39). De acuerdo con un metanálisis reciente (24), casi todos los antipsicóticos muestran un grado de aumento de peso después de la utilización prolongada, excepto por la amisulprida, el aripiprazol y la ziprasidona. Este metanálisis también documentó que cambiar a los sujetos a compuestos más neutrales desde el punto de vista metabólico, puede no dar por resultado una pérdida de peso en todos los casos.

Los antidepresivos, como la amitriptilina y la mirtazapina, y los estabilizadores afectivos, como el litio y el valproato, se han relacionado con un aumento de peso (23,40,41) (Tabla 2). Sin embargo, el aumento de peso en general es más moderado o leve con antidepresivos o estabilizadores afectivos, y son moderadas las diferencias entre los antidepresivos (49).

Datos de estudios clínicos y en animales parecen indicar que el incremento del apetito y la ingesta de alimento, así como un retraso de la señalización para la saciedad, son cambios en la conducta clave para el incremento de peso y la obesidad inducidos por los antipsicóticos (24,39,42). El antagonismo en los receptores de 5-HT<sub>2C</sub> y H<sub>1</sub> al parecer interviene en el aumento de peso provocado por los antipsicóticos. Entre los antipsicóticos, la clozapina y la olanzapina, que tienen el riesgo de aumento de peso y de obesidad más alto, también conllevan máximas afinidades por los receptores de 5-HT<sub>2C</sub> y H<sub>1</sub> (39).

Existen notables variaciones individuales en el aumento de peso, independientemente del antipsicótico prescrito (39); algunos sujetos bajan de peso, otros mantienen o aumentan el peso con el mismo compuesto farmacológico (24). Aunque el incumplimiento (parcial) puede ser un factor de confusión, esta observación, además de los resultados en gemelos monocigóticos y hermanos, señalan que los factores genéticos desempeñan un papel importante en el aumento de peso provocado por la medicación (43-45), y se estima en hasta un 60% a un 80% para el aumento de peso relacionado con antipsicóticos (46).

## Dislipidemia

Los antipsicóticos se han relacionado con anomalías en los lípidos en grados importantes (11,30) (Tabla 2). Los efectos adversos sobre los triglicéridos y el colesterol ocurren en una etapa temprana y pueden incluso preceder al aumento de peso, lo que apunta a efectos moleculares independientes del peso, además de los relacionados con el peso corporal (30).

En comparación con la población general de edad y género sexual equiparables, los criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico tomando en cuenta los triglicéridos elevados (OR = 2,73; IC del 95%: 1,95-3,83) y la disminución del coles-

**Tabla 1.** Efectos adversos de antipsicóticos, antidepresivos y estabilizadores afectivos sobre los resultados específicos en la salud física

Enfermedad física/trastorno	Antipsicóticos	Antidepresivos	Estabilizadores afectivos
<b>Enfermedades nutricionales y metabólicas</b>			
Obesidad	0/+ (haloperidol, lurasidona, ziprasidona, aripiprazol) a +++ (clozapina, olanzapina, FGA de baja potencia)	- (bupropión a + (mirtazapina, paroxetina, TCA)	0 (lamotrigina) a ++(valproato, litio)
Dislipidemia	+ a ++	0 a + (si hay aumento de peso)	- (valproato: colesterol) a +
<b>Enfermedades del sistema endocrino</b>			
Diabetes	0/+ (haloperidol, lurasidona, ziprasidona, aripiprazol) a +++ (clozapina y olanzapina >FGA de potencia baja y mediana)	0 a +	0 a ++ (valproato)
Trastornos de tiroides	0	0	0 a ++ (litio)
Hiponatremia/SIADH	+	+ a ++ (SSRI)	0 a
<b>Enfermedades cardiovasculares</b>			
Hipertensión	0 a ++	0 a + (venlafaxina)	0
Cardiopatía coronaria y accidente cerebrovascular	+ a ++	0 a +	0 a +
Miocarditis	0 a + (clozapina)	0	0
Prolongación de QTc/muerte cardíaca súbita	0 a + (tioridazina>sertindol >ziprasidona)	0 a + ?	0
<b>Enfermedades de las vías respiratorias</b>			
Neumonía	+ a ++ (clozapina)	0	-(litio) a 0
<b>Enfermedades digestivas</b>			
Estreñimiento	0 a ++ (clozapina)	0 a + (TCA)	0
Disfunción hepática	0 a ++ (a menudo temprana y transitoria)	+	0 a ++ (valproato> carbamazepina)
<b>Neoplasias</b>			
Cáncer de mama	0 a + ?	0	0
Prolactinoma	0?	0	0
<b>Enfermedades musculoesqueléticas</b>			
Osteoporosis/fracturas	0 a + (antipsicóticos que aumentan la prolactina)	+	- (litio) a 0
<b>Enfermedades hematológicas</b>			
Leucocitopenia/agranulocitosis	+ a +++ (clozapina)	0 a +	0 a ++ (carbamazepina)
Trombocitopenia	0	0	0 a ++ (valproato)
<b>Otras enfermedades físicas</b>			
Enfermedades del riñón	0	0	0 a ++ (litio)
Trastornos del movimiento	+ a +++	0 a +	0 a +
Trastornos convulsivos	+ a ++ (clozapina)	0 a + (TCA>bupropión)	- a + (toxicidad del litio)

- = reducción; 0 = probablemente/generalmente ningún efecto; + = algún efecto; ++ = efecto moderado; +++ = efecto intenso; ? = dudoso.

SIADH, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética; FGA, antipsicóticos de primera generación; SSRI, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; TCA, antidepresivos tricíclicos.

terol de las lipoproteínas de gran densidad (HDL) (OR = 2,35; IC del 95%: 1,78-3,10) se cumplieron con más frecuencia en pacientes con esquizofrenia (17). Por otra parte, en pacientes tratados con antipsicóticos, en comparación con los individuos con un primer episodio de esquizofrenia o no tratados, los criterios del síndrome metabólico se cumplieron con más frecuen-

cia para los triglicéridos elevados (19,6% y 16,9% frente a 41,1%) y el colesterol de las HDL bajo (21,9% y 20,4% frente a 44.7%) (17). También se identificó un riesgo elevado para cumplir los criterios de triglicéridos y colesterol de las HDL para el diagnóstico de síndrome metabólico en pacientes con depresión (2) y trastorno bipolar (47), observándose un mayor

riesgo de síndrome metabólico en poblaciones que recibieron antipsicóticos.

Aunque algunos antidepresivos se han relacionado con aumento de peso (23,41), el cual es un factor de riesgo para las anomalías de los lípidos, los datos sobre efectos adversos de los lípidos de estos fármacos siguen siendo escasos y la mayor parte de los antidepresivos no se han relacionado con dislipidemia (48) (Tabla 2).

Entre los estabilizadores afectivos, el litio no se ha relacionado con anomalías relevantes de los lípidos (49), aunque el hipotiroidismo provocado por litio puede originar aumento de peso y cambios en el lipidograma (50). El valproato se ha relacionado con reducciones del colesterol total y de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) en pacientes con esquizofrenia (51) y trastorno bipolar (52), a pesar de su relación con el aumento de peso, el incremento de los triglicéridos y la glucosa y las anomalías de la insulina (53) (Tabla 2).

## ENFERMEDADES DEL SISTEMA ENDOCRINO

### Diabetes mellitus

La evidencia señala que la prevalencia de diabetes mellitus de tipo 2 (CM) en personas con esquizofrenia, trastorno bipolar y trastorno esquizoafectivo es 2,3 tantos más alta que en la población general (9,16,25,39,54,55). Dos metanálisis revelaron prevalencias globales de diabetes mellitus en personas con múltiples episodios de psicosis de 9,5% (N = 116.751) (16) y 12,8% (N = 2.098) (56), respectivamente, casi el doble que la población general (9). El riesgo de diabetes mellitus de tipo 2 en personas con depresión (mayor) o síntomas depresivos es 1,2-2,6 veces más alto que en aquellas sin depresión (11,57). La edad de inicio de diabetes mellitus en individuos con EMG al parecer es de casi 10 a 20 años antes que en la población general (58,59).

Al parecer existe una relación, aunque de magnitud dudosa, entre los antipsicóticos y la diabetes mellitus, que afecta a casi 12% de las personas que reciben estos medicamentos (9). En tiempos recientes, metanálisis (16,56) demostraron que la prevalencia de diabetes mellitus no aumentó ostensiblemente en pacientes previamente no tratados con fármacos durante el primer episodio de psicosis, una vez que los grupos de control fuesen equiparables en cuanto a edad. Casi todos los estudios indican que las anomalías metabólicas se acumulan con rapidez después de iniciar el tratamiento (9,30).

Aunque un metanálisis previo demostró que los SGA parecen tener un riesgo diabético más potente que los FGA, y el riesgo es de 1,3 tantos mayor en personas con esquizofrenia que toman los primeros en comparación con los que reciben los últimos fármacos (60), un metanálisis más reciente indicó que en todo momento la evidencia todavía es insuficiente para llegar a conclusiones firmes en torno al riesgo relativo de los SGA y los FGA (61). Sin embargo, esta incertidumbre bien puede deberse al hecho de que ninguna de las dos clases es homogénea por lo que respecta al riesgo cardiometabólico. Varios estudios señalan que la diferente susceptibilidad de los SGA al aumento de peso contribuye a diferentes riesgos relativos (RR) de diabetes mellitus con estos compuestos: específicamente, olanzapina y clozapina, y en

menor grado la quetiapina y la risperidona, han demostrado una relación con un mayor riesgo de desregulación de la glucosa o DM en personas con esquizofrenia o trastorno bipolar (28,62) (Tabla 2).

Nielsen et al (63) demostraron la presentación de diabetes mellitus en pacientes con primer episodio de esquizofrenia, inicialmente tratados con olanzapina (cociente de riesgos instantáneos: HR = 1,41) y FGA de potencia media (HR = 1,60). Durante el tratamiento a más largo plazo y ajustando con respecto a la duración del seguimiento, la diabetes mellitus se relacionó con los FGA de baja potencia (OR = 1,45), con la olanzapina (OR = 1,57) y con la clozapina (OR = 2,31). Fleischhacker et al (64) determinaron, en pacientes con primer episodio de esquizofrenia, casos recién diagnosticados de diabetes mellitus con la olanzapina y la amisulprida durante un periodo de tratamiento de 52 semanas.

Los antipsicóticos se deben utilizar con precaución en niños y jóvenes (65). Un estudio reciente (66) reveló un incremento de tres tantos en el riesgo de diabetes mellitus en niños y adolescentes (los diagnósticos psiquiátricos registrados con más frecuencia fueron trastornos afectivos, trastorno por déficit de atención con hiperactividad y trastorno de la conducta), que recientemente habían iniciado tratamiento antipsicótico (HR = 3,03; IC del 95%: 1,73-5,32), en comparación con los que recibieron otros fármacos psicoactivos. El riesgo ya estaba aumentado en el primer año de tratamiento (HR = 2,49, IC del 95%: 1,27 a 4,88), aumentó más con la dosis acumulada y se mantuvo elevado un año después de la suspensión del antipsicótico (HR = 2,57; IC del 95%: 1,34-4,91) (67).

Los antipsicóticos pueden provocar diabetes mellitus, independientemente del aumento de peso y la adiposidad (39,42). En consecuencia, un modelo en el cual la diabetes mellitus provocada por antipsicótico se deba únicamente a los efectos obsoletos, es una simplificación excesiva (42). Estos fármacos parecen contribuir a la diabetes mellitus, tanto de manera indirecta, al inducir al aumento de peso, como directa, al promover la resistencia a la insulina. Los receptores de M3 desempeñan un papel decisivo en la regulación de la secreción de insulina a través de las vías colinérgicas periféricas y centrales (39). Por consiguiente, la diabetes mellitus provocada por los SGA en parte se debe al bloqueo de los receptores de M3 centrales y periféricos. La olanzapina y la clozapina, los SGA con el máximo riesgo para provocar diabetes mellitus, también poseen la mayor afinidad de unión a receptor de M3 (40). La inhibición de M3 puede conducir a una alteración inicial de la secreción de insulina y la homeostasis de glucosa que progresivamente desencadena una resistencia a la insulina y diabetes mellitus durante el tratamiento crónico (67).

Los datos de la bibliografía todavía no son concluyentes acerca de una posible relación entre los antidepresivos y la diabetes mellitus (23,68-71). Varios estudios (68,72-75) parecen indicar que el empleo (concomitante) de determinados antidepresivos conlleva un incremento del riesgo de desregulación de la glucosa o diabetes mellitus; otros no (76,77) (Tabla 2).

Un metanálisis reciente (78) reveló que los antidepresivos aumentaban la probabilidad de diabetes mellitus de nuevo inicio (OR = 1,50; IC del 95%: 1,08-2,10); HR = 1,19; IC del 95%: 1,08-1,32). Sin embargo, debido a que sólo se incluyeron estudios de observación en este análisis, no se pudo establecer una relación causal (71,78). Se necesitan estudios aleatoriza-

dos, controlados y prospectivos a largo plazo, para confirmar una posible relación de causa-efecto. Otro problema es que la depresión puede ser una variable de confusión en la relación entre los antidepresivos y el riesgo de diabetes mellitus: los antidepresivos pueden tener una repercusión en los factores relacionados con las enfermedades mentales relevantes al riesgo para diabetes mellitus, como la actividad física y el tipo de alimentación (71,79).

No obstante, hay indicios de que un incremento del riesgo de diabetes mellitus se relaciona con la utilización concomitante de antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) (OR = 1,89) (80), la utilización a largo plazo de antidepresivos tricíclicos (cociente de tasas de incidencia, IRR = 1,77) o SSRI (IRR = 2,06) en dosis diarias al menos moderadas (81), y el empleo de antidepresivos en pacientes con alto riesgo (82).

Algunos estudios (57) también indicaron que el empleo de estabilizadores afectivos se relaciona con diabetes mellitus (OR = 1,64) en pacientes con depresión mayor. De hecho, determinados estabilizadores afectivos, sobre todo el valproato, se han relacionado con incremento del riesgo de presentar resistencia a la insulina (83) (Tabla 2).

### Cetoacidosis diabética

Aunque la cetoacidosis diabética (DKA), un trastorno potencialmente mortal (84), ocurre con más frecuencia en pacientes con diabetes de tipo 1 (65), puede ser la primera manifestación evidente de diabetes mellitus de tipo 2. Los síntomas consisten en aumento de la sed (polidipsia) y de la micción (poliuria), apetito excesivo (polifagia), náuseas, dolor abdominal y vómitos, deshidratación, respiración de Kussmaul, aliento a acetona ("afrutado parecido a manzana"), debilidad o letargia, confusión y estado de conciencia alerta (85).

La frecuencia de diabetes mellitus que se presenta como DKA en comparación con la población general es casi 10 tantos más alta en los pacientes con esquizofrenia (86). Los casos de DKA en pacientes que previamente no se conocían como diabéticos, incluidas varias muertes, se ha relacionado con el inicio del tratamiento con SGA (54,86). Si bien no se han dilucidado bien los mecanismos fundamentales, la DKA relacionada con antipsicóticos puede ocurrir poco después del inicio del tratamiento y ante la falta de aumento de peso (en un tercio de los casos manifestada por ningún aumento de peso o incluso por pérdida de peso) (85).

La DKA puede presentarse con casi todos los SGA. Sin embargo, por lo menos la mitad de los estudios afecta a individuos con polifármacos, lo que complica la atribución del riesgo a un antipsicótico específico (85). Se ha observado el máximo número de casos de DKA con la clozapina y la olanzapina. Sin embargo, también se han comunicado casos con quetiapina, risperidona e incluso con aripiprazol y ziprasidona (85,87), aunque no se pueden descartar efectos de orden o canalización (es decir, cambiar a los pacientes con alto riesgo a fármacos que conllevan menos riesgo).

Aunque la cetoacidosis diabética sigue siendo un efecto adverso de los SGA, los profesionales clínicos deben mantenerse a la expectativa, dado su inicio agudo y potencial letalidad (85).

### Hipotiroidismo e hiperparatiroidismo

El hipotiroidismo es un efecto adverso frecuente del litio, que justifica una vigilancia continuada (Tabla 2). En un análisis sistemático reciente (40) se llegó a la conclusión de que, en comparación con placebo, el litio se relaciona con un aumento de las concentraciones de hormona estimulante de tiroides (TSH) (+4,00 U/ml, IC del 95%: 3,9-4,1) e hipotiroidismo sintomático (OR = 5,78; IC del 95%: 2,00-16,67).

Además, el litio puede producir efectos adversos sobre la glándula paratiroides. En comparación con el placebo, el litio se relacionó con un incremento de la hormona paratiroides (+7,32 pg/ml; IC del 95%: 3,42-11,23) y calcio sanguíneo (+0,09 mmol/l; IC del 95%: 0,02-0,17), pero los efectos en general son leves (40).

Aunque la quetiapina se ha relacionado con aumentos leves de la T4, las concentraciones de TSH estuvieron dentro de límites normales y los pacientes permanecieron eutiroides (88).

Otros antipsicóticos, antidepresivos, el valproato y la carbamazepina no parecen afectar al funcionamiento tiroideo o paratiroides (Tabla 2).

### Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética e hiponatremia

Los antipsicóticos al parecer se relacionan con un aumento de la prevalencia de hiponatremia (89,90), que a menudo se relaciona con polidipsia (Tabla 2).

Los antidepresivos, sobre todo los SSRI, se han relacionado con el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética y con hiponatremia (91) (Tabla 2). En un análisis sistemático reciente (92), se tuvo la limitación de variaciones en los diseños de estudio, poblaciones y umbrales utilizados, la frecuencia de hiponatremia difirió entre un 0,06% y un 40% para los SSRI y entre el 0,08% y el 70% para la venlafaxina. Las frecuencias para la mirtazapina y los antidepresivos tricíclicos fueron más bajas y las OR para los SSRI (1,5-21,6) fueron por lo general más altas que para los antidepresivos tricíclicos (1,1-4,9), pero se contó con mucha menos evidencia para los antidepresivos no SSRI. Los factores de riesgo de los pacientes que se identificaron fueron edad mayor (OR = 6,3) y uso concomitante de diuréticos (tiazidas) (OR = 11,2-13,5) (92). La carbamazepina y el valproato se han relacionado con hiponatremia en estudios de casos.

Tomando en cuenta lo antes señalado, se deben verificar los electrolitos en pacientes con antipsicóticos, antidepresivos o estabilizadores afectivos con deterioro del estado físico o mental por lo demás inexplicable (Tabla 2).

### ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

#### Hipertensión

Aunque los antipsicóticos aumentan el peso corporal y se relacionan con la obesidad, su efecto sobre la presión arterial es menos acentuado que lo esperado. Esto posiblemente tiene que ver con sus efectos bloqueadores alfa-1(93), que pueden disminuir la presión arterial. No obstante, los criterios para la hipertensión del síndrome metabólico se cumplen con más frecuen-

cia en pacientes con esquizofrenia que en la población general (OR = 1,36; IC del 95%: 1,21 a 1,53) (16), al igual que en pacientes crónicos con esquizofrenia que reciben antipsicóticos (39,7%) que en los pacientes con primer episodio (30,4%) o no tratados (24,3%) (56). El riesgo elevado para cumplir el criterio de hipertensión en el síndrome metabólico también se observó en pacientes con depresión (22) y trastorno bipolar (47), siendo más alto el riesgo de síndrome metabólico en poblaciones que recibían antipsicóticos (Tabla 2).

Entre los antidepresivos, la venlafaxina es uno de los que más a menudo se relaciona con un incremento de la presión arterial (94), en tanto que se ha observado que la mirtazapina se relaciona con hipertensión menos que los antidepresivos tricíclicos (95) (Tabla 2). Por lo general, los estabilizadores afectivos no afectan a la presión arterial, a menos que la insuficiencia renal crónica provocada por el litio afecte a la distribución del volumen (Tabla 2).

### Cardiopatía coronaria y accidente cerebrovascular

La evidencia preponderante señala que los pacientes con esquizofrenia, trastorno bipolar o depresión mayor tienen un riesgo significativamente más alto de morbilidad cardiovascular y mortalidad que sus homólogos de la población general (1,5,6,11,96-99). El riesgo es de aproximadamente 1,5 a 3 tantos más alto en pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar, y en promedio, 1,5 tantos más elevado en aquellos con depresión mayor. Por otra parte, las enfermedades cardiovasculares son la causa más frecuente de muerte en pacientes con EMG (100,101), y los riesgos son 10 tantos mayores que el suicidio (102). Es escasa la bibliografía sobre los desenlaces cardiovasculares relacionados con los antipsicóticos en pacientes con un EMG. Por otra parte, los datos son contradictorios.

Aunque en algunos estudios (103,104) se ha informado un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares en pacientes que utilizan antipsicóticos, en otros (105) no se ha comunicado tal relación (Tabla 2). En estudios de casos y testigos con pacientes ancianos, la probabilidad de accidentes cerebrovasculares en usuarios de antipsicóticos, en comparación con no usuarios, fue 1,3 a 2 tantos mayor, aproximadamente (106). El riesgo de accidente cerebrovascular es máximo durante las primeras semanas de tratamiento (104,106). Un metanálisis reciente de 20 estudios de cohortes de observación reveló que los adultos mayores ( $\geq 65$  años) que utilizaban FGA no tenían un incremento estadísticamente significativo del riesgo (RR = 1,4; IC del 95%: 0,81-1,91) para accidente cerebrovascular, en comparación con los usuarios de SGA (107).

En escasos estudios se ha analizado la relación entre los antipsicóticos y el infarto de miocardio, lo cual sigue siendo debatido en virtud de los contextos clínicos y enfoques metodológicos heterogéneos (108,109). Algunos investigadores han identificado un incremento en el riesgo de infarto de miocardio en pacientes mayores ( $\geq 66$  años) con o sin demencia (110,111) o pacientes con EMG (109,112) que utilizan antipsicóticos en comparación con sujetos de control (RR = 1,15-6,2) (110,111). En el estudio realizado por Lin et al (109) en una extensa muestra de pacientes con esquizofrenia, trastornos afectivos o demencia, las oportunidades relativas ajustadas del riesgo de infarto de miocardio agudo fueron 2,52 (IC del 95%: 2,37-2,68) para cual-

quier antipsicótico, 2,32 (IC del 95%: 2,17-2,47) para los FGA y 2,74 (IC del 95%: 2,49 a 3,02) para los SGA. Un metanálisis reciente reveló que los adultos mayores ( $\geq 65$  años) que utilizaban FGA tenían más riesgo de infarto de miocardio (RR = 1,2; IC del 95%: 1,16 a 1,23) en comparación con los usuarios de SGA (107). Sin embargo, en otros estudios (por ejemplo, 112) no se identificó ninguna relación significativa entre el riesgo de infarto de miocardio y exposición a antipsicótico.

El riesgo de complicaciones cardiovasculares varía con los SGA individuales. Este riesgo al parecer es más bajo con aripiprazol y ziprasidona (113-115). Tomando en cuenta los SGA, un estudio de seguimiento de cinco años a nivel nacional basado en registro de todos los pacientes que presentaron su primer episodio de esquizofrenia, reveló una mayor probabilidad de padecimientos cardiovasculares en usuarios de levomepromazina (OR = 2,68; IC del 95%: 1,37-5,25;  $p = 0,004$ ) (116).

Los datos sobre los efectos secundarios cardiovasculares agudos comparativos de los SGA en adultos más jóvenes son escasos. En un estudio reciente de cohortes a nivel nacional basado en registro (N = 48.625) (117), el riesgo de complicaciones cardiovasculares importantes (mortalidad cardiovascular, síndrome coronario agudo o accidente cerebrovascular isquémico) en pacientes ambulatorios psiquiátricos no ancianos (18 a 64 años) fue similar con risperidona, olanzapina y quetiapina al cabo de un año de iniciado el tratamiento. En otro estudio reciente de cohortes de captación de base de datos de reclamaciones en Estados Unidos, que incluyó a 284.234 adultos no ancianos de 18 a 65 años (118), los individuos durante el primer año de exposición a los SGA mostraron un mayor riesgo de hipertensión esencial (HR ajustados, AHR = 1,16; IC del 95%: 1,12-1,21), diabetes mellitus (AHR = 1,43; IC del 95%: 1,33-1,53), cardiopatía hipertensiva (AHR = 1,34; IC del 95%: 1,10-1,63), accidente cerebrovascular (AHR = 1,46; IC del 95%: 1,22-1,75), arteriopatía coronaria (AHR = 1,17; IC del 95%: 1,05-1,30) e hiperlipidemia (AHR = 1,12; IC del 95%: 1,07-1,17) que los que recibieron antidepresivos.

En comparación con individuos obesos sin un EMG, los pacientes obesos con EMG tienen un riesgo cardiovascular significativamente más alto (119). Esto plantea la posibilidad de que, además de los mecanismos relacionados con aumento de peso y obesidad, es posible que exista un efecto de los antipsicóticos sobre el riesgo cardiovascular. Por ejemplo, la disfunción del sistema nervioso autónomo desencadenada por la esquizofrenia, puede ser exacerbada por el tratamiento antipsicótico a través del bloqueo de los receptores de dopamina periféricos, lo que incrementa la actividad simpática (120). Un efecto directo de los antipsicóticos sobre la resistencia a la insulina, que ocasiona intolerancia a la glucosa es otro posible mecanismo que contribuye a un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares (121).

Los posibles efectos cardiovasculares de los antidepresivos tricíclicos están bien documentados. Pueden causar hipotensión ortostática, lentificación de la conducción cardíaca y aumento de la frecuencia cardíaca y, por consiguiente, es mejor evitarlos en pacientes con enfermedades cardiovasculares preexistentes (122). Los SSRI al parecer conllevan una mejor tolerabilidad cardiovascular (123,124) (Tabla 2). No obstante, en pacientes con factores de alto riesgo, los SSRI (es decir, citalopram) (125,126) pueden asociarse a prolongación del QTc moderada. Los inhibidores de la recaptación de serotonina y

noradrenalina (SNRI) se asocian a un aumento pequeño de la presentación de efectos adversos cardiovasculares (hipertensión, taquicardia e hipotensión ortostática), en tanto que en dosis terapéuticas no parecen ocasionar prolongación del QTc (122). Aunque el litio puede tener algunos efectos en la conducción cardíaca, en general, se puede utilizar sin riesgo en pacientes con cardiopatía (123) (Tabla 2).

## Miocarditis

La miocarditis es un riesgo potencial del tratamiento con clozapina y se presenta a menudo en una etapa temprana del tratamiento y en pacientes masculinos jóvenes (127). Por consiguiente, la vigilancia electrocardiográfica sistemática durante las primeras cuatro semanas, y la suspensión de la clozapina cuando se presente miocarditis, ayudan a evitar los fallecimientos (128). Sin embargo, los estudios de casos indican que la readministración de clozapina ajustando con más lentitud la dosis puede ser eficaz en la mayor parte de los casos notificados (129).

## Muerte cardíaca súbita

Se ha comunicado que los pacientes con esquizofrenia tienen dos a cuatro veces más probabilidades de presentar muerte cardíaca súbita (SCD) que la población general (130,131). Aunque aún no se han esclarecido los motivos de este incremento en el riesgo, la susceptibilidad individual (por ejemplo, arteriopatía coronaria subyacente (101) y la mayor prevalencia de las anomalías electrocardiográficas de Brugada (131)) parecen ser factores relevantes. Otros factores de riesgo importantes adicionales son los relacionados con el estilo de vida no saludable y los fármacos psicoactivos.

La relación entre SCD y fármacos psicoactivos específicos se ha explicado por la prolongación de la repolarización ventricular (prolongación de QTc), que predispone al paciente a taquiarritmias ventriculares potencialmente mortales (es decir, taquicardia ventricular polimorfa —torsades de pointes— TdPs) (132). Existe el consenso de que los valores de QTc de más de 500 mseg o un incremento absoluto de  $\geq 60$  mseg, en comparación con el inicio sin fármacos, incrementan significativamente el riesgo de que los pacientes presenten TdP y SCD (126,133). Sin embargo, aunque existe un vínculo entre QTc y TdPs, este no es lineal ni directo (126). De hecho, las TdP pueden ocurrir a dosis terapéuticas de antipsicóticos o antidepresivos, con un intervalo QTc de  $< 500$  mseg (134).

Los pacientes que utilizan FGA o SGA tienen un mayor riesgo de SCD que los no usuarios, con o sin alguna enfermedad psiquiátrica, y los cocientes fluctúan de 1,5 a 5,8, lo que depende del tipo de antipsicótico y de lo restrictivo de la definición de SCD (11,131,135,136). En el estudio más extenso hasta la fecha (459.614 usuarios de antipsicóticos iniciales) se informó una frecuencia de SCD de 3,4 por 1000 años-persona (137). Los antipsicóticos con un mayor riesgo de prolongación del intervalo QTc comprenden tioridazina (máximo riesgo), pimozida, droperidol, mesoridazina y haloperidol IV (dosis acumulada total  $> 2$  mg) entre los FGA (126,133) y sertindol, amisulprida y ziprasidona entre los SGA (32,133). Se considera que la prolongación del intervalo QTc con lurasidona y aripiprazol no tiene significación clínica (32,133). La prolongación de QTc asociada a la asenapina y a la iloperidona es compatible a la asociada a risperidona, olanzapina y quetiapina (32,133) (Tabla 2).

Según un metanálisis reciente, los SSRI, en comparación con placebo, conllevan un incremento estadísticamente significativo (pero clínicamente no relevante para la mayoría de los pacientes) dependiente de la dosis en el intervalo QTc (+6,10 milisegundos; IC del 95%: 3,47-8,63;  $p < 0,001$ ) (125). El máximo efecto parece relacionarse con citalopram (138). Los antidepresivos tricíclicos prolongan el intervalo QTc en mayor medida que los SSRI en un factor de más de dos (125).

Los estudios que vinculan los antipsicóticos y los antidepresivos a un incremento del riesgo de SCD, parecen indicar una relación dependiente de la dosis (135,139).

Se han informado casos de TdP con los antipsicóticos, los antidepresivos tricíclicos y los SSRI. Utilizando datos del Sistema de Notificación de Efectos Adversos de la FDA (FAERS), el proyecto Potencial Arritmógeno de los Fármacos (ARITMO) (140,141), clasificó después de la ziprasidona a otros cinco (amisulprida, clozapina, olanzapina, quetiapina y risperidona) como los que tendían a producir más taquicardia supraventricular en entorchado. Sin embargo, estos antipsicóticos (con excepción de la amisulprida y probablemente la quetiapina), se han relacionado con un potencial de prolongación de QTc de interés clínico cuestionable (133).

La TdP relacionada con los SSRI es un fenómeno muy infrecuente: se han comunicado muy pocos casos (142). Sin embargo, añadir SSRI a los SGA, aunque muy raras veces, puede contribuir a TdP (143). No se han comunicado casos de TdP provocadas por litio (139).

Notablemente, la cardiopatía coronaria subyace a la mayor parte de las SCD (144). Una recomendación reciente llega a la conclusión de que no es indispensable llevar a cabo la vigilancia electrocardiográfica como un requisito previo para iniciar el tratamiento antipsicótico, ante la falta de factores de riesgo cardíaco, a menos que se haya establecido que el antipsicótico prescrito conlleva más riesgo de TdP y SCD (133) (Tabla 2).

## ENFERMEDADES DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

### Neumonía

Hace un siglo, las enfermedades respiratorias como la neumonía y la tuberculosis, contribuían a la mayor parte de los fallecimientos en personas con EMG que vivían en centros asistenciales (145). Hoy día, todavía son más frecuentes en estos individuos, en comparación con la población general y figuran entre las causas más frecuentes de muerte (146-149).

No sólo tener una enfermedad mental grave, sino también el empleo de psicoactivos, representa un factor de riesgo para enfermedades de las vías respiratorias. Un incremento dependiente de la dosis en el riesgo de neumonía se relaciona con el empleo activo de SGA en pacientes con esquizofrenia (RR ajustado ARR = 1,69; IC del 95%: 1,43-2,01 frente a no usuarios) (150,151) y trastorno bipolar (ARR = 2,07; IC del 95%: 1,58-2,71 frente a no usuarios) (152). Asimismo, la utilización actual de SGA y FGA en pacientes mayores sin EMG, al parecer se relaciona con un incremento dependiente de la dosis en el riesgo de neumonía (153-157).

En los pacientes con esquizofrenia, sobre todo la utilización actual de clozapina se relaciona con un incremento dependiente de la dosis en el riesgo de neumonía (ARR = 3,18; IC del 95%: 2,62-3,86;  $p < 0,001$ ), aunque este riesgo es moderado para la olanzapina, la quetiapina y la risperidona (ARR entre 1,32 y 1,83;  $p < 0,001$ ), en comparación con los pacientes que en la actualidad no están utilizando antipsicóticos (159) (Tabla 2). En pacientes con trastorno bipolar, la utilización actual de clozapina (ARR = 2,59;  $p < 0,01$ ), así como el empleo actual de olanzapina y haloperidol, se relacionaron con cocientes de riesgo dependientes de dosis para la neumonía mayores de 2,50. Además, la neumonía tuvo una evolución más prolongada en estos pacientes, durante el periodo de administración de cada uno de estos fármacos (151).

Con los antidepresivos no se identificó ningún incremento del riesgo de neumonía en la mayor parte de los estudios (Tabla 2).

Al parecer no existe una relación significativa entre los estabilizadores afectivos y la neumonía, y el litio incluso tiene un efecto protector dependiente de la dosis (152) (Tabla 2). Sin embargo, la combinación de estabilizadores afectivos y SGA o FGA conlleva un incremento del riesgo. Entre las combinaciones de fármacos, olanzapina más carbamazepina tuvieron el máximo riesgo (ARR = 11,88;  $p < 0,001$ ), seguida de clozapina más ácido valproico (RR = 4,80;  $p < 0,001$ ) (152).

Aunque sigue habiendo conjeturas en torno a los posibles mecanismos de la neumonía provocada por fármacos (153), es posible que intervenga el antagonismo de H1 por la clozapina y la olanzapina, que provoca sedación, y el antagonismo de M1, que ocasiona sequedad de la boca, dilatación del esófago e hipomotilidad, así como el efecto sedante aditivo de la carbamazepina o el ácido valproico (152).

## ENFERMEDADES DIGESTIVAS

### Enfermedades hepáticas

Las anomalías en las pruebas funcionales hepáticas en pacientes que reciben antipsicóticos son comunes, pero suelen ser leves y transitorias. Según un análisis sistemático (159), la mediana del porcentaje de pacientes con alguna prueba funcional hepática anormal con cualquier antipsicótico fue de un 32% (rango: 5%-78%). Sin embargo, el porcentaje mediano de pacientes con incrementos clínicamente significativos (es decir,  $> 3$  tantos por arriba del límite superior de lo normal para alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, gamma-glutamiltanspeptidasa o  $> 2$  tantos el límite superior que lo normal para la fosfatasa alcalina) fue de un 4% (rango 0-15%) (Tabla 2). Las anomalías fueron generalmente asintomáticas, se originaron al cabo de seis semanas de iniciar un antipsicótico y no se agravaron ni se resolvieron con el tratamiento continuado. La prueba funcional hepática anormal, con más frecuencia fue la de las transaminasas y no hubo ninguna diferencia clara entre los FGA y los SGA.

Raras veces los antipsicóticos se han relacionado con lesión hepática grave o mortal. El FGA clorpromazina se ha implicado más ampliamente en la lesión hepática grave por colestasis. Existen tres mecanismos principales por los cuales los antipsicóticos pueden asociarse a lesión hepática: al alterar la secreción de bilis, originando colestasis; al ejercer un efecto tóxico

directo sobre los hepatocitos; y al afectar indirectamente al hígado a través de la obesidad, lo que conduce a esteatosis hepática no alcohólica (159).

Entre un 0,5% y un 3% de los pacientes que reciben antidepresivos pueden presentar un incremento leve asintomático de las concentraciones séricas de aminotransferasa. Sin embargo, todos los antidepresivos pueden inducir a la hepatotoxicidad, sobre todo en los pacientes ancianos y en aquellos tratados con polifármacos (Tabla 2). Los antidepresivos con el máximo riesgo de hepatotoxicidad son iproniazida, nefazodona, fenelzina, venlafaxina, imipramina, amitriptilina, duloxepina, bupropión, trazodona, tianeptina y agomelatina (160-162). Los que tienen menos potencial son citalopram, escitalopram, paroxetina y fluvoxamina (162). La vigilancia de las pruebas funcionales hepáticas y la suspensión inmediata, tras el surgimiento de hallazgos de laboratorio anormales o signos o síntomas de disfunción hepática son decisivos, ya que casi todos los casos de daño hepático son reversibles cuando se detectan en una etapa temprana (162).

Entre los estabilizadores afectivos, la carbamazepina y el valproato se han relacionado con disfunción hepática y se han de evitar en pacientes con hepatopatía preexistente (163) (Tabla 2).

### Estreñimiento

El estreñimiento grave que origina consecuencias importantes e incluso la muerte del paciente, puede ocurrir con determinados antipsicóticos. Las complicaciones comunicadas con más frecuencia son íleo paralítico, retención fecal, obstrucción intestinal y perforación intestinal (164).

El estreñimiento se ha comunicado más ampliamente con clozapina (123,164), aunque puede asociarse también a otros antipsicóticos (165) (Tabla 2). La prevalencia de estreñimiento en estudios aleatorizados controlados es de un 39,6% con zotepina, un 21,3% con clozapina, un 14,6% con haloperidol y un 12% con risperidona (166).

El estreñimiento es un efecto secundario frecuente de los antidepresivos tricíclicos, aunque no se asocia específicamente a la administración de estabilizadores afectivos (Tabla 2).

## ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS

### Leucocitopenia y agranulocitosis

Los antipsicóticos (sobre todo, pero no únicamente, la clozapina), los antidepresivos (por ejemplo, clomipramina e imipramina) y los estabilizadores afectivos (sobre todo carbamazepina) se han relacionado con leucocitopenia y agranulocitosis (167-170) (Tabla 2).

La clozapina (sobre todo en los primeros tres meses de tratamiento) y las fenotiazinas son las causas más frecuentes de neutropenia y agranulocitosis relacionadas con fármacos (169). El riesgo para la neutropenia y la agranulocitosis con clozapina es aproximadamente del 3% y el 1%, respectivamente; los pacientes mayores tienen un riesgo más alto (167,168). No se debe utilizar carbamazepina en combinación con clozapina, debido a que potencian la neutropenia y la agranulocitosis (169,170). Los fármacos antiinfecciosos, los inhibidores de la

bomba de protones y otros compuestos que actúan sobre el aparato digestivo también se han relacionado con efectos adversos hematológicos, cuando se prescriben simultáneamente con clozapina (171). Los antidepresivos no tricíclicos raras veces se relacionan con agranulocitosis.

Con el tratamiento adecuado, la mortalidad por la agranulocitosis provocada por fármacos en los países occidentales en la actualidad se acerca a un 5% (ha disminuido desde un 10%-16% en las últimas dos décadas) (167).

## Trombocitopenia

Entre las clases de fármacos psicoactivos analizadas, sólo el valproato se ha asociado a trombocitopenia en un grado relevante (Tabla 2). La frecuencia puede ser del orden del 5% y es más probable a concentraciones séricas de valproato por arriba de 80 mcg/ml, sobre todo en las mujeres y en las personas mayores (172).

## NEOPLASIAS

### Cáncer de mama

En general, los pacientes con enfermedades mentales graves, sobre todo esquizofrenia, tienen tasas de cáncer más bajas que la población general (173), pese a un estilo de vida no saludable y a una mayor probabilidad de obesidad. Sin embargo, esta comparación se complica por el hecho de que casi todas las neoplasias malignas se acumulan con la edad y que las personas con EMG mueren en promedio de 15 a 25 años antes que la población general (11).

El cáncer de mama es una de las neoplasias malignas diagnosticadas con más frecuencia en todo el mundo (una de cada ocho mujeres tendrá un diagnóstico de este cáncer durante el curso de su vida), es la principal causa de muerte por cáncer en las mujeres y comienza en la adultez temprana (174-176). Dado que las mujeres con esquizofrenia tienen menos paridad (177,178) y mayores frecuencias de otros factores de riesgo documentados para cáncer de mama (obesidad, diabetes mellitus, estilo de vida no saludable, lo que incluye dependencia al alcohol y tabaquismo) se preveían mayores tasas de cáncer de mama en esta población. Sin embargo, los datos son contradictorios. Aunque varios estudios han demostrado un aumento del riesgo de cáncer de mama y de la tasa de mortalidad en mujeres con esquizofrenia (por ejemplo, 173,179,182), otros estudios han revelado una disminución o un incremento estadísticamente no significativo en el riesgo (por ejemplo, 183,184) (Tabla 2). Un metanálisis reciente de estudios de observación en personas con trastornos del sistema nervioso central, reveló que los pacientes con esquizofrenia mostraban una mayor presentación simultánea de cáncer de mama (magnitud de efecto = 1,25; IC del 95: 1,10-1,42) (185).

Datos experimentales y epidemiológicos apuntan cada vez más a la influencia de la prolactina en la carcinogénesis mamaria (186), lo que plantea dudas en torno a la posible relación entre los antipsicóticos que incrementan la prolactina y el riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, la evidencia fundamental actual es muy escasa. La mayor parte de los estudios enfocados en pacientes

tratados con SGA (186) no revelaron un aumento de cáncer de mama. Una excepción es el estudio de cohortes realizados por Wang et al (187), en el cual 52.819 mujeres con antagonistas de dopamina antipsicóticos fueron comparadas con 55.289 mujeres que no estaban recibiendo antipsicóticos. Los autores descubrieron que, en comparación con las no usuarias, las mujeres que utilizaban antipsicóticos antagonistas de la dopamina tenían un riesgo 16% mayor (AHR = 1,16; IC del 95%: 1,07-1,26) de presentar cáncer de mama, con una relación dosis-respuesta directa. Como lo señalaron los autores, la magnitud del riesgo observado, aunque estadísticamente significativa, fue pequeña en términos absolutos (1.239 casos de cáncer de mama en el grupo de usuarias, frente a 1.228 casos en el grupo de no usuarias). Por otra parte, se estimó que hay una probabilidad de menos de un 14% de que una usuaria de antagonista de dopamina que presenta cáncer de mama, lo haga con base en su utilización de antipsicótico. Por consiguiente, los autores llegaron a la conclusión de que sus hallazgos "no justifican cambios en los esquemas de medicación antipsicótica de las pacientes" (187; pág. 1153).

Entre los SGA ha habido inquietudes en torno a que la risperidona, la amisulprida y la paliperidona, que se han relacionado con hiperprolactinemia (188), puedan incrementar el riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, hasta el momento los resultados indican que estos compuestos no parecen incrementar este riesgo (189).

En un análisis sistemático (190) que comprendió 93 estudios (in vitro, estudios en animales y humanos) se evaluaron los efectos de los antipsicóticos (FGA más SGA) sobre la presentación de cáncer, de demostró que esta clase de fármacos no se pueden considerar un factor de riesgo para cáncer de mama en seres humanos. Además, algunos estudios describen mecanismos de protección contra el cáncer con los antipsicóticos (o los antidepresivos) (186,191,192). Por ejemplo, se ha demostrado in vitro que las fenotiazinas (que incrementan la prolactina) pueden aumentar el efecto del tamoxifeno, un fármaco quirúrgico de primera opción para pacientes con cáncer de mama, en las células de cáncer de mama humanas (193,194). Por consiguiente, hasta el presente no se dispone de evidencia rigurosa con respecto a un incremento del riesgo de cáncer de mama a consecuencia de la hiperprolactinemia provocada por los antipsicóticos (186,195).

Como la evidencia señala que los SSRI pueden incrementar la prolactina circulante por arriba del rango normal aceptado (20 ng/ml en hombres y 25 ng/ml en mujeres) (196-198) a través de factores de liberación de prolactina, como el péptido intestinal vasoactivo y la oxitocina (188), se ha cuestionado el riesgo de cáncer de mama relacionado con los antidepresivos. Sin embargo, en general los resultados no apoyan la vía mediada por la serotonina para la hipótesis de cáncer de mama por prolactina, independientemente del tipo de antidepresivo (198-200) (Tabla 2).

### Prolactinoma

Aunque un estudio de farmacovigilancia planteó inquietudes en torno a la posible relación entre los antipsicóticos que aumentan la prolactina y los prolactinomas (201), se carece de pruebas de una relación causal (Tabla 2). Los posibles motivos para la relación observada comprenden una tasa de fondo del

5% al 10% de prolactinomas sintomáticos que se detectan más probablemente cuando las concentraciones elevadas de prolactina dan por resultado estudios de diagnóstico por imágenes del cerebro y la potencial clasificación incorrecta de hipertrofia hipofisaria, relacionada con la elevación de prolactina debida a antipsicóticos, como el prolactinoma (188). En pacientes con prolactinomas secretores y psicosis, el agonista D2 parcial aripiprazol puede ser muy útil (202).

## ENFERMEDADES MUSCULOESQUELÉTICAS

### Osteoporosis

La esquizofrenia y el trastorno bipolar se relacionan con una densidad mineral ósea (BMD) más baja y una mayor prevalencia de osteoporosis, en comparación con la población general (203-206). La causa de la pérdida de la BMD en estos pacientes es compleja (204,207). Es posible que intervengan factores de riesgo relacionados con el estilo de vida de los pacientes (por ejemplo, tabaquismo, disminución de la actividad física, abuso de alcohol, deficiencia de vitamina D y deficiencia de calcio, polidipsia) (203), así como el empleo de antipsicóticos (207,208). En varios análisis y metanálisis (209-213) se ha informado que la depresión (mayor) también se relaciona con una baja BMD y un incremento en el riesgo de fracturas.

Aunque las concentraciones de prolactina elevadas que provocan los antipsicóticos se han relacionado con un aumento del riesgo de osteoporosis (214) (Tabla 2), los datos clínicos que implican a la hiperprolactinemia provocada por antipsicótico como un posible factor de riesgo importante de la pérdida de hueso siguen siendo escasos y contradictorios (203,204). Un análisis (203) demostró que un 60% de los estudios en que se analiza la relación de la hiperprolactinemia provocada por antipsicótico y la pérdida de la BMD reveló algunos efectos de la hiperprolactinemia. Sin embargo, las muestras y los efectos fueron pequeños y sólo algunos estudios fueron prospectivos. Se considera que el incremento del riesgo de pérdida de peso provocado por la hiperprolactinemia es mediado por hipogonadismo (215) que desencadena concentraciones de hormonas sexuales anormalmente bajas, aunque algunos datos indican efectos directos de la prolactina sobre los osteoblastos humanos (216).

La mayor parte de los estudios y análisis (157,203,217-223) revelaron incrementos importantes en el riesgo de fracturas (OR entre 1,2 y 2,6) relacionados con los antipsicóticos. En comparación con los SGA, se descubrió un mayor riesgo de fractura para los FGA en algunos estudios (158,220,224), posiblemente debido a síntomas extrapiramidales que producen alteraciones de la marcha y de la movilidad y el equilibrio, que son factores de riesgo para las caídas (y, por consiguiente, fracturas) en adultos mayores (107). Sin embargo, otros estudios (105,219,225) no revelaron diferencias entre los FGA y los SGA. Asimismo, tampoco está claro si los SGA individuales difieren en cuanto al riesgo de caídas y fracturas (105,218,226).

Estudios longitudinales, transversales y de cohortes prospectivas, lo mismo que metanálisis, indican que los antidepresivos, sobre todo los SSRI, en dosis terapéuticas conllevan una disminución de la BMD y un aumento del riesgo de fracturas, sobre todo en adultos mayores (218,220-222,227-249) (Tabla 2). La BMD reducida también se ha identificado en adultos

jóvenes y niños a los que se prescribe SSRI (250,251). En el caso de los SSRI y los antidepresivos tricíclicos, se ha comunicado un creciente riesgo excesivo de fracturas conforme se incrementa la dosis (227,233,235), aunque este efecto no parece ser homogéneo en toda la clase de fármacos (227). El aumento del riesgo es máximo durante las etapas iniciales del tratamiento y se observa un incremento espectacular tras el inicio, que llega a su máximo al cabo de un mes para los tricíclicos y ocho meses para los SSRI (218), disminuyendo hacia lo inicial después de la suspensión (227,228).

El metanálisis más reciente (237), que combinó resultados de 13 estudios de cohortes y de casos y testigos calificados, reveló que los SSRI se relacionaban con un incremento significativo en el riesgo de fracturas (RR = 1,72; IC del 95%: 1,51-1,95;  $p < 0,001$ ). Este incremento del riesgo también se observó en estudios que realizaron el ajuste con respecto a la depresión (RR = 1,74; IC del 95%: 1,28-2,36,  $p < 0,001$ ) y con respecto a la BMD (RR = 1,70; IC del 95%: 1,28-2,25;  $p < 0,001$ ). El tratamiento con SSRI también parece asociarse a un aumento del fracaso de implantes óseos, lo que señala la necesidad de una planificación cuidadosa del tratamiento quirúrgico en usuarios de SSRI (252). El efecto de los SSRI sobre la formación y la resorción de hueso al parecer está determinado por la estimación de varios receptores de 5-HT en los osteoblastos y los osteoclastos a través de vías endocrinas, autocrinas/paracrinas y neuronales (241,253,254).

El litio posiblemente se asocia a una disminución del riesgo de fracturas (255,256) (Tabla 2). El tratamiento a largo plazo con valproato en combinación con SGA en dosis bajas puede afectar de manera adversa a la BMD en mujeres premenopáusicas con trastorno bipolar (257). Por último, la utilización concomitante de un opioide o uno o varios antipsicóticos puede aumentar el riesgo de fracturas en pacientes ancianos (258,259).

## OTRAS ENFERMEDADES FÍSICAS

### Enfermedades renales

La nefrotoxicidad es un efecto secundario bien documentado del litio (260) (Tabla 2). Se ha descrito la insuficiencia renal aguda en la intoxicación por litio (261), pero la mayor inquietud es la posible evolución a la nefropatía en etapa terminal durante la utilización a largo plazo (262).

Sin embargo, se dispone de datos contradictorios en torno al efecto del litio sobre la función renal. En un análisis sistemático (263), en el que se investigaron los efectos del litio sobre la función renal en adultos mayores, y el metanálisis más extenso y más reciente hasta el presente (40), en que se evaluaron casi 6000 publicaciones sobre diversos aspectos de la potencial toxicidad del litio en pacientes con depresión o trastorno bipolar, se llegó a la conclusión de que se dispone de escasas pruebas de una reducción clínicamente relevante de la función renal en la mayoría de los pacientes y que es bajo el riesgo de insuficiencia renal en etapa terminal. Estos resultados son compatibles con un metanálisis previo (264). No obstante, la insuficiencia renal en etapa terminal sólo comienza a aparecer en algunos pacientes después del tratamiento continuado durante más de 15 a 20 años, en tanto que los metanálisis comprenden numerosos pacientes tratados por periodos más breves (265).

Por lo demás, varios estudios (266,267) sobre el tratamiento prolongado con litio han señalado que el riesgo de insuficiencia renal en etapa terminal podría no ser tan bajo.

Según el Grupo Internacional para el Estudio de los Pacientes Tratados con Litio, aproximadamente el 25% de los pacientes que reciben tratamiento con litio a mediano plazo (<15 años), así como la mayoría de los pacientes con tratamiento mediante litio a largo plazo (>15 años), presentan algún tipo de nefropatía crónica por litio (268). Sin embargo, este trastorno se manifiesta principalmente como alteración de la concentración urinaria con o sin poliuria, que generalmente tiene escasa relevancia clínica. En cambio, los pacientes con poliuria intensa tienen un mayor riesgo de intoxicación por litio, a consecuencia de las fluctuaciones en las concentraciones de sodio. Los efectos de la intoxicación por litio fluctúan desde cambios tubulares leves hasta necrosis tubular aguda, que por lo general es reversible cuando se retiran las cantidades excesivas de litio. No obstante, se considera que la intoxicación recidivante por litio favorece la nefropatía progresiva por litio (269). En consecuencia, la vigilancia periódica de la concentración de litio puede proteger contra la insuficiencia renal aguda y crónica y debiera ser obligatoria en los pacientes tratados con litio a largo plazo (269).

### Trastornos del movimiento

En pacientes susceptibles, el tratamiento crónico con antipsicóticos puede originar trastornos del movimiento, que comprenden discinesia tardía, distonía tardía y acatisia tardía (270) (Tabla 2). Aunque los SGA al parecer tienen una reducción de cinco a seis tantos en el riesgo de discinesia tardía, en comparación con los FGA (271,272), el riesgo no es de cero. Además, las personas mayores (273) y aquellas con síntomas extrapiramidales o utilización de anticolinérgicos (271) tienen un riesgo elevado de presentar discinesia tardía.

Los antidepresivos, el litio y el valproato por lo general no se acompañan de discinesia tardía (Tabla 2). No obstante, los temblores y el mioclono, que pueden ocurrir con el litio y el valproato, respectivamente, pueden confundirse con discinesia tardía. Además, los trastornos del movimiento también se pueden presentar en forma endógena en pacientes con esquizofrenia (274) y otros fármacos como la metoclopramida (275) también conllevan un riesgo de discinesia tardía.

### Trastornos convulsivos

Todos los antipsicóticos, sobre todo la clozapina, tienen el potencial de reducir el umbral epiléptico (276,277). Este efecto por lo general no es clínicamente relevante, pero depende de la dosis y aumenta bruscamente a dosis de clozapina de 500-600 mg/día, en tanto que las relaciones con las concentraciones sanguíneas de clozapina están menos claras (278). Cuando se presentan convulsiones, no son un motivo para suspender la clozapina; más bien, se debiera añadir valproato para la profilaxis de las convulsiones (ajustando la dosis de clozapina como sea necesario) (127).

Los antidepresivos también pueden disminuir el umbral para el riesgo de convulsiones (91,276) con un potencial epileptógeno intermedio para los antidepresivos tricíclicos y un

menor potencial epileptógeno para el bupropión (277), el cual todavía está contraindicado en personas con trastornos convulsivos (Tabla 2). El valproato y la carbamazepina, puesto que son fármacos antiepilépticos, disminuyen el riesgo convulsivo, en tanto que el litio, que a dosis más bajas puede incluso tener efectos protectores (279), puede desencadenar convulsiones cuando alcanza concentraciones tóxicas.

## CONCLUSIONES

Los pacientes con padecimientos mentales graves tienen más riesgo de enfermedades físicas y una mortalidad más temprana relacionada (11,280). Además de los factores relacionados con las enfermedades mentales, las discrepancias en el acceso a la atención a la salud y la utilización, así como el estilo de vida no saludable, los fármacos psicoactivos pueden contribuir al surgimiento o el agravamiento de las enfermedades físicas. En este análisis se resumen los datos recientes sobre el efecto de los antipsicóticos, los antidepresivos y los estabilizadores afectivos en la salud física y la enfermedad en pacientes con esquizofrenia, depresión mayor y trastorno bipolar.

En general, los efectos adversos sobre la salud física son máximos con los antipsicóticos, seguidos de los estabilizadores afectivos, los antidepresivos tricíclicos y los antidepresivos más nuevos. Sin embargo, los efectos varían mucho entre los compuestos individuales y son relevantes las interacciones con los factores del hospedero subyacentes. Las dosis más altas, los polifármacos y el tratamiento de las personas vulnerables (por ejemplo, ancianos o niños) pueden asociarse a un mayor efecto sobre casi todas las enfermedades físicas.

Aunque los antipsicóticos tienen el máximo potencial para afectar de manera adversa a la salud física, es importante señalar que varios estudios extensos a nivel nacional, que proporcionan datos generalizables han señalado que la mortalidad por todas las causas es más alta en pacientes con esquizofrenia que no reciben antipsicóticos (4,281). Por otra parte, la clozapina (4) los antidepresivos (282) y el litio (283), así como los antiepilépticos (284), conllevan una disminución de la mortalidad por suicidio. Por consiguiente, es preciso ponderar los riesgos potenciales de los antipsicóticos, los antidepresivos y los estabilizadores afectivos, tomando en cuenta el riesgo de los trastornos psiquiátricos para los cuales se utilizan y los posibles beneficios duraderos que pueden producir estos fármacos.

No obstante, la mayor atención al posible efecto de fármacos psicoactivos sobre la salud física de personas con EMG puede ayudar a los profesionales clínicos en la selección de tratamientos apropiados para pacientes individuales, cuyos factores de riesgo independientes de la medicación para trastornos específicos precisan especial consideración. Asimismo, el conocimiento de los efectos específicos de los fármacos puede ayudar a implementar estrategias de vigilancia y tratamiento adecuadas, dirigidas a mejorar los resultados en la salud física igual que la mental de estas poblaciones, por lo general desfavorecida.

### Agradecimiento

Los primeros dos autores contribuyeron en igual proporción a este trabajo.

## Bibliografía

1. Brown S, Kim M, Mitchell C et al. Twenty-five year mortality of a community cohort with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2010;196:116-21.
2. Roshanaei-Moghaddam B, Katon W. Premature mortality from general medical illnesses among persons with bipolar disorder: a review. *Psychiatr Serv* 2009;60:147-56.
3. Laursen TM. Life expectancy among persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *Schizophr Res* 2011;131:101-4.
4. Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009;374:620-7.
5. Miller C, Bauer MS. Excess mortality in bipolar disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2014;16:499.
6. Ringen PA, Engh JA, Birkenaes AB et al. Increased mortality in schizophrenia due to cardiovascular disease – a non-systematic review of epidemiology, possible causes, and interventions. *Front Psychiatry* 2014;5:137.
7. Crump C, Sundquist K, Winkleby MA et al. Comorbidities and mortality in bipolar disorder: a Swedish national cohort study. *JAMA Psychiatry* 2013;70:931-9.
8. Laursen TM, Munk-Olsen T, Vestergaard M. Life expectancy and cardiovascular mortality in persons with schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2012;25:83-8.
9. Chesney E, Goodwin GM, Fazel S. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review. *World Psychiatry* 2014;13:153-60.
10. Holt RI, Mitchell AJ. Diabetes mellitus and severe mental illness: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11:79-89.
11. De Hert M, Correll CU, Bobes J et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry* 2011;10:52-77.
12. Gracious BL, Cook SR, Meyer AE et al. Prevalence of overweight and obesity in adolescents with severe mental illness: a cross-sectional chart review. *J Clin Psychiatry* 2010;71:949-54.
13. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:220-9.
14. McElroy SL, Keck PE, Jr. Obesity in bipolar disorder: an overview. *Curr Psychiatry Rep* 2012;14:650-8.
15. Cerimele JM, Katon WJ. Associations between health risk behaviors and symptoms of schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review. *Gen Hosp Psychiatry* 2013;35:16-22.
16. Vancampfort D, Wampers M, Mitchell AJ et al. A meta-analysis of cardio-metabolic abnormalities in drug naïve, first-episode and multi-episode patients with schizophrenia versus general population controls. *World Psychiatry* 2013;12:240-50.
17. Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K et al. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders – a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2013;39:306-18.
18. Britvic D, Maric NP, Doknic M et al. Metabolic issues in psychotic disorders with the focus on first-episode patients: a review. *Psychiatr Danub* 2013;25:410-5.
19. Goldstein BI, Liu SM, Zivkovic N et al. The burden of obesity among adults with bipolar disorder in the United States. *Bipolar Disord* 2011;13:387-95.
20. McElroy SL, Keck PE, Jr. Metabolic syndrome in bipolar disorder: a review with a focus on bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2014;75:46-61.
21. Subramaniam M, Lam M, Guo ME et al. Body mass index, obesity, and psychopathology in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2014;34:40-6.
22. Vancampfort D, Correll CU, Wampers M et al. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in patients with major depressive disorder: a meta-analysis of prevalences and moderating variables. *Psychol Med* (in press).
23. Hasnain M, Vieweg WV, Hollett B. Weight gain and glucose dysregulation with second-generation antipsychotics and antidepressants: a review for primary care physicians. *Postgrad Med* 2012;124:154-67.
24. Bak M, Fransen A, Janssen J et al. Almost all antipsychotics result in weight gain: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e94112.
25. Leucht S, Corves C, Arber D et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009;373:31-41.
26. Parsons B, Allison DB, Loebel A et al. Weight effects associated with antipsychotics: a comprehensive database analysis. *Schizophr Res* 2009;110:103-10.
27. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2010;123:225-33.
28. Fiedorowicz JG, Miller DD, Bishop JR et al. Systematic review and meta-analysis of pharmacological interventions for weight gain from antipsychotics and mood stabilizers. *Curr Psychiatry Rev* 2012;8:25-36.
29. De Hert M, Yu W, Detraux J et al. Body weight and metabolic adverse effects of asenapine, iloperidone, lurasidone and paliperidone in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review and exploratory meta-analysis. *CNS Drugs* 2012;26:733-59.
30. De Hert M, Detraux J, van Winkel R et al. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol* 2011;8:114-26.
31. Das C, Mendez G, Jagasia S et al. Second-generation antipsychotic use in schizophrenia and associated weight gain: a critical review and meta-analysis of behavioral and pharmacologic treatments. *Ann Clin Psychiatry* 2012;24:225-39.
32. Leucht S, Cipriani A, Spineli L et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013;382:951-62.
33. Yogaratnam J, Biswas N, Vadivel R et al. Metabolic complications of schizophrenia and antipsychotic medications – an updated review. *East Asian Arch Psychiatry* 2013;23:21-8.
34. Maayan L, Correll CU. Weight gain and metabolic risks associated with antipsychotic medications in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2011;21:517-35.
35. O'Donoghue B, Schäfer MR, Becker J et al. Metabolic changes in first-episode early-onset schizophrenia with second-generation antipsychotics. *Early Interv Psychiatry* 2014;8:276-80.
36. De Hert M, Dobbelaere M, Sheridan EM et al. Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. *Eur Psychiatry* 2011;26:144-58.
37. Patel JK, Buckley PF, Woolson S et al. Metabolic profiles of second-generation antipsychotics in early psychosis: findings from the CAFE study. *Schizophr Res* 2009;111:9-16.
38. Perez-Iglesias R, Martinez-Garcia O, Pardo-Garcia G et al. Course of weight gain and metabolic abnormalities in first treated episode of psychosis: the first year is a critical period for development of cardiovascular risk factors. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014;17:41-51.
39. Deng C. Effects of antipsychotic medications on appetite, weight, and insulin resistance. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013; 42: 545-63.
40. McKnight RF, Adida M, Budge K et al. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379:721-8.

41. Blumenthal SR, Castro VM, Clements CC et al. An electronic health records study of long-term weight gain following antidepressant use. *JAMA Psychiatry* 2014;71:889-96.
42. Ballon JS, Pajvani U, Freyberg Z et al. Molecular pathophysiology of metabolic effects of antipsychotic medications. *Trends Endocrinol Metab* 2014;25:593-600.
43. Lopresti AL, Drummond PD. Obesity and psychiatric disorders: commonalities in dysregulated biological pathways and their implications for treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013;45:92-9.
44. Reynolds GP, Kirk SL. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment – pharmacological mechanisms. *Pharmacol Ther* 2010;125:169-79.
45. Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2010;71:1259-72.
46. Reynolds GP. Pharmacogenetic aspects of antipsychotic drug-induced weight gain – a critical review. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2012;10:71-7.
47. Vancampfort D, Vansteelandt K, Correll CU et al. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar disorder: a meta-analysis of prevalence rates and moderators. *Am J Psychiatry* 2013;170:265-74.
48. McIntyre RS, Soczynska JK, Konarski JZ et al. The effect of antidepressants on lipid homeostasis: a cardiac safety concern? *Expert Opin Drug Saf* 2006;5:523-37.
49. McIntyre RS, McElroy SL, Eudicone JM et al. A 52-week, double-blind evaluation of the metabolic effects of aripiprazole and lithium in bipolar I disorder. *Prim Care Companion CNS Disord* 2011;13(6).
50. Ezzaher A, Haj Mouhamed D, Mechri A et al. Thyroid function and lipid profile in bipolar I patients. *Asian J Psychiatry* 2011;4:139-43.
51. Casey DE, Daniel DG, Wassef AA et al. Effect of divalproex combined with olanzapine or risperidone in patients with an acute exacerbation of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:82-92.
52. Elmslie JL, Porter RJ, Joyce PR et al. Comparison of insulin resistance, metabolic syndrome and adiponectin in overweight bipolar patients taking sodium valproate and controls. *Aust N Z J Psychiatry* 2009;43:53-60.
53. Chang HH, Yang YK, Gean PW et al. The role of valproate in metabolic disturbances in bipolar disorder patients. *J Affect Disord* 2010;124:319-23.
54. Calkin CV, Gardner DM, Ransom T, Alda M. The relationship between bipolar disorder and type 2 diabetes: more than just comorbid disorders. *Ann Med* 2013;45:171-81.
55. Bai YM, Su TP, Chen MH et al. Risk of developing diabetes mellitus and hyperlipidemia among patients with bipolar disorder, major depressive disorder, and schizophrenia: a 10-year nationwide population-based prospective cohort study. *J Affect Disord* 2013;150:57-62.
56. Mitchell AJ, Vancampfort D, De Herdt A et al. Is the prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities increased in early schizophrenia?. A comparative meta-analysis of first episode, untreated and treated patients. *Schizophr Bull* 2013;39:295-305.
57. Chien IC, Wu EL, Lin CH et al. Prevalence of diabetes in patients with major depressive disorder: a population-based study. *Compr Psychiatry* 2012;53:569-75.
58. Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD et al. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002;159:561-6.
59. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res* 2005;80:19-32.
60. Smith M, Hokins D, Peveler R et al. First- versus second-generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2008;192:406-11.
61. Hartling L, Abou-Setta AM, Dursun S et al. Antipsychotics in adults with schizophrenia: comparative effectiveness of first-generation versus second-generation medications: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;157:498-511.
62. Yood MU, DeLorenze G, Quesenberry CP, Jr. et al. The incidence of diabetes in atypical antipsychotic users differs according to agent – results from a multisite epidemiologic study. *Pharmacoeconom Drug Saf* 2009;18:791-9.
63. Nielsen J, Skadhede S, Correll CU. Antipsychotics associated with the development of type 2 diabetes in antipsychotic-naïve schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:1997-2004.
64. Fleischhacker WW, Siu CO, Boden R et al. Metabolic risk factors in first-episode schizophrenia: baseline prevalence and course analysed from the European First-Episode Schizophrenia Trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013;16:987-95.
65. Samaras K, Correll CU, Mitchell AJ et al. Diabetes risk potentially underestimated in youth and children receiving antipsychotics. *JAMA Psychiatry* 2014;71:209-10.
66. Bobo WV, Cooper WO, Stein CM et al. Antipsychotics and the risk of type 2 diabetes mellitus in children and youth. *JAMA Psychiatry* 2013;70:1067-75.
67. Weston-Green K, Huang XF, Deng C. Second generation antipsychotic-induced type 2 diabetes: a role for the muscarinic M3 receptor. *CNS Drugs* 2013;27:1069-80.
68. Deuschle M. Effects of antidepressants on glucose metabolism and diabetes mellitus type 2 in adults. *Curr Opin Psychiatry* 2013;26:60-5.
69. Kivimäki M, Batty GD. Antidepressant drug use and future diabetes risk. *Diabetologia* 2012;55:10-2.
70. Whiskey E, Taylor D. A review of the adverse effects and safety of noradrenergic antidepressants. *J Psychopharmacol* 2013;27:732-9.
71. Barnard K, Peveler RC, Holt RI. Antidepressant medication as a risk factor for type 2 diabetes and impaired glucose regulation: systematic review. *Diabetes Care* 2013;36:3337-45.
72. Yoon JM, Cho EG, Lee HK et al. Antidepressant use and diabetes mellitus risk: a meta-analysis. *Korean J Fam Med* 2013;34:228-40.
73. Ma Y, Balasubramanian R, Pagoto SL et al. Relations of depressive symptoms and antidepressant use to body mass index and selected biomarkers for diabetes and cardiovascular disease. *Am J Public Health* 2013;103:e34-43.
74. Andersohn F, Schade R, Suissa S et al. Long-term use of antidepressants for depressive disorders and the risk of diabetes mellitus. *Am J Psychiatry* 2009;166:591-8.
75. Kivimäki M, Hamer M, Batty GD et al. Antidepressant medication use, weight gain, and risk of type 2 diabetes: a population-based study. *Diabetes Care* 2010;33:2611-6.
76. Kivimäki M, Batty GD, Jokela M et al. Antidepressant medication use and risk of hyperglycemia and diabetes mellitus: a noncausal association? *Biol Psychiatry* 2011;70:978-84.
77. Lopez-Yarto M, Ruiz-Mirazo E, Holloway AC et al. Do psychiatric medications, especially antidepressants, adversely impact maternal metabolic outcomes? *J Affect Disord* 2012;141:120-9.
78. Bhattacharjee S, Bhattacharya R, Kelley GA et al. Antidepressant use and new-onset diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2013;29:273-84.
79. Wilkins TL, Sambamoorthi U. Antidepressant use, depression, lifestyle factors, and new-onset diabetes. *Int Clin Psychopharmacol* 2011;26:159-68.

80. Brown LC, Majumdar SR, Johnson JA. Type of antidepressant therapy and risk of type 2 diabetes in people with depression. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;79:61-7.
81. Andersohn F, Schade R, Suissa S et al. Long-term use of antidepressants for depressive disorders and the risk of diabetes mellitus. *Am J Psychiatry* 2009;166:591-8.
82. Rubin RR, Ma Y, Marrero DG et al. Elevated depression symptoms, antidepressant medicine use, and risk of developing diabetes during the diabetes prevention program. *Diabetes Care* 2008;31:420-6.
83. Belcastro V, D'Egidio C, Striano P et al. Metabolic and endocrine effects of valproic acid chronic treatment. *Epilepsy Res* 2013;107:1-8.
84. Jin H, Meyer JM, Jeste DV. Atypical antipsychotics and glucose dysregulation: a systematic review. *Schizophr Res* 2004;71:195-212.
85. Guenette MD, Hahn M, Cohn TA et al. Atypical antipsychotics and diabetic ketoacidosis: a review. *Psychopharmacology* 2013;226:1-12.
86. Cohen D, Correll CU. Second-generation antipsychotic-associated diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis: mechanisms, predictors, and screening need. *J Clin Psychiatry* 2009;70:765-6.
87. Baker RA, Pikalov A, Tran QV et al. Atypical antipsychotic drugs and diabetes mellitus in the US Food and Drug Administration Adverse Event Database: a systematic Bayesian signal detection analysis. *Psychopharmacol Bull* 2009;42:11-31.
88. Kelly DL, Conley RR. Thyroid function in treatment-resistant schizophrenia patients treated with quetiapine, risperidone, or fluphenazine. *J Clin Psychiatry* 2005;66:80-4.
89. Meulendijks D, Manesse CK, Jansen PA et al. Antipsychotic-induced hyponatraemia: a systematic review of the published evidence. *Drug Saf* 2010;33:101-14.
90. Manesse CK, van Puijenbroek EP, Jansen PA et al. Hyponatraemia as an adverse drug reaction of antipsychotic drugs: a case-control study in VigiBase. *Drug Saf* 2010;33:569-78.
91. Coupland CA, Dhiman P, Barton G et al. A study of the safety and harms of antidepressant drugs for older people: a cohort study using a large primary care database. *Health Technol Assess* 2011;15:1-202.
92. De Picker L, Van Den Eede F, Dumont G et al. Antidepressants and the risk of hyponatremia: a class-by-class review of literature. *Psychosomatics* 2014;55:536-47.
93. Correll CU. From receptor pharmacology to improved outcomes: individualising the selection, dosing, and switching of antipsychotics. *Eur Psychiatry* 2010;25(Suppl. 2):S12-21.
94. Stahl SM, Grady MM, Moret C et al. SNRIs: their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants. *CNS Spectr* 2005;10:732-47.
95. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A et al. Safety reporting and adverse-event profile of mirtazapine described in randomized controlled trials in comparison with other classes of antidepressants in the acute-phase treatment of adults with depression: systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs* 2010;24:35-53.
96. Bressee LC, Majumdar SR, Patten SB et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and disease in people with schizophrenia: a population-based study. *Schizophr Res* 2010;117:75-82.
97. Weiner M, Warren L, Fiedorowicz JG. Cardiovascular morbidity and mortality in bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2011;23:40-7.
98. Callaghan RC, Khizar A. The incidence of cardiovascular morbidity among patients with bipolar disorder: a population-based longitudinal study in Ontario, Canada. *J Affect Disord* 2010;122:118-23.
99. Fan Z, Wu Y, Shen J et al. Schizophrenia and the risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of thirteen cohort studies. *J Psychiatr Res* 2013;47:1549-56.
100. Lemogne C, Nabi H, Melchior M et al. Mortality associated with depression as compared with other severe mental disorders: a 20-year follow-up study of the GAZEL cohort. *J Psychiatr Res* 2013;47:851-7.
101. Sweeting J, Duflo J, Semsarian C. Postmortem analysis of cardiovascular deaths in schizophrenia: a 10-year review. *Schizophr Res* 2013;150:398-403.
102. Kisely S, Preston N, Xiao J et al. Reducing all-cause mortality among patients with psychiatric disorders: a population-based study. *CMAJ* 2013;185:E50-6.
103. Acharya T, Acharya S, Tringali S et al. Association of antidepressant and atypical antipsychotic use with cardiovascular events and mortality in a veteran population. *Pharmacotherapy* 2013;33:1053-61.
104. Hsieh PH, Hsiao FY, Gau SS et al. Use of antipsychotics and risk of cerebrovascular events in schizophrenic patients: a nested case-control study. *J Clin Psychopharmacol* 2013;33:299-305.
105. Huybrechts KF, Schneeweiss S, Gerhard T et al. Comparative safety of antipsychotic medications in nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:420-9.
106. Sacchetti E, Turrina C, Valsecchi P. Cerebrovascular accidents in elderly people treated with antipsychotic drugs: a systematic review. *Drug Saf* 2010;33:273-88.
107. Jackson JW, Schneeweiss S, VanderWeele TJ et al. Quantifying the role of adverse events in the mortality difference between first and second-generation antipsychotics in older adults: systematic review and meta-synthesis. *PLoS One* 2014;9:e105376.
108. Brauer R, Douglas I, Smeeth L. The association between antipsychotic agents and the risk of myocardial infarction: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72:871-8.
109. Lin ST, Chen CC, Tsang HY et al. Association between antipsychotic use and risk of acute myocardial infarction: a nationwide case-crossover study. *Circulation* 2014;130:235-43.
110. Pariente A, Fourrier-Reglat A, Ducruet T et al. Antipsychotic use and myocardial infarction in older patients with treated dementia. *Arch Intern Med* 2012;172:648-53.
111. Brauer R, Smeeth L, Anaya-Izquierdo K et al. Antipsychotic drugs and risks of myocardial infarction: a self-controlled case series study. *Eur Heart J* (in press).
112. Wu S-I, Kao K-L, Chen S-C et al. Antipsychotic exposure prior to acute myocardial infarction in patients with serious mental illness. *Acta Psychiatr Scand* 2015;131:213-22.
113. Darba J, Kaskens L, Aranda P et al. A simulation model to estimate 10-year risk of coronary heart disease events in patients with schizophrenia spectrum disorders treated with second-generation antipsychotic drugs. *Ann Clin Psychiatry* 2013;25:17-26.
114. Citrome L, Collins JM, Nordstrom BL et al. Incidence of cardiovascular outcomes and diabetes mellitus among users of second-generation antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2013;74:1199-206.
115. Stroup TS, Byerly MJ, Nasrallah HA et al. Effects of switching from olanzapine, quetiapine, and risperidone to aripiprazole on 10-year coronary heart disease risk and metabolic syndrome status: results from a randomized controlled trial. *Schizophr Res* 2013;146:190-5.
116. Kiviniemi M, Suvisaari J, Koivumaa-Honkanen H et al. Antipsychotics and mortality in first-onset schizophrenia: prospective Finnish register study with 5-year follow-up. *Schizophr Res* 2013;150:274-80.
117. Pasternak B, Svanström H, Ranthe MF et al. Atypical antipsychotics olanzapine, quetiapine, and risperidone and risk of acute major cardiovascular events in young and middle-aged adults: a nationwide register-based cohort study in Denmark. *CNS Drugs* 2014;28:963-73.
118. Correll CU, Joffe BI, Rosen LM et al. Cardiovascular and cerebrovascular risk factors and events associated with second-generation

- tion antipsychotic compared to antidepressant use in a non-elderly adult sample: results from a claims-based inception cohort study. *World Psychiatry* 2015;14:55-62.
119. Ratliff JC, Palmese LB, Reutenauer EL et al. Obese schizophrenia spectrum patients have significantly higher 10-year general cardiovascular risk and vascular ages than obese individuals without severe mental illness. *Psychosomatics* 2013;54:67-73.
  120. Scigliano G, Ronchetti G. Antipsychotic-induced metabolic and cardiovascular side effects in schizophrenia: a novel mechanistic hypothesis. *CNS Drugs* 2013;27:249-57.
  121. Garcia-Tornadu I, Ornstei A, Chamson-Reig A et al. Disruption of the dopamine D2 receptor impairs insulin secretion and causes glucose intolerance. *Endocrinology* 2010;151:1441-50.
  122. Mago R, Tripathi N, Andrade C. Cardiovascular adverse effects of newer antidepressants. *Expert Rev Neurother* 2014;14:539-51.
  123. Sowden GL, Huffman JC. The impact of mental illness on cardiac outcomes: a review for the cardiologist. *Int J Cardiol* 2009;132:30-7.
  124. Khawaja IS, Westermeyer JJ, Gajwani P et al. Depression and coronary artery disease: the association, mechanisms, and therapeutic implications. *Psychiatry* 2009;6:38-51.
  125. Beach SR, Kostis WJ, Celano CM et al. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitor-associated QTc prolongation. *J Clin Psychiatry* 2014;75:e441-9.
  126. Beach SR, Celano CM, Noseworthy PA et al. QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications. *Psychosomatics* 2013;54:1-13.
  127. Nielsen J, Correll CU, Manu P et al. Termination of clozapine treatment due to medical reasons: when is it warranted and how can it be avoided? *J Clin Psychiatry* 2013;74:603-13.
  128. Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, Taylor AJ et al. Clinical course and analysis of ten fatal cases of clozapine-induced myocarditis and comparison with 66 surviving cases. *Schizophr Res* 2011;128: 161-5.
  129. Manu P, Sarpal D, Muir O et al. When can patients with potentially life-threatening adverse effects be rechallenged with clozapine? A systematic review of the published literature. *Schizophr Res* 2012;134:180-6.
  130. Ifteni P, Correll CU, Burtea V et al. Sudden unexpected death in schizophrenia: autopsy findings in psychiatric inpatients. *Schizophr Res* 2014;155:72-6.
  131. Blom MT, Cohen D, Seldenrijk A et al. Brugada syndrome ECG is highly prevalent in schizophrenia. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:384-91.
  132. Murray-Thomas T, Jones ME, Patel D et al. Risk of mortality (including sudden cardiac death) and major cardiovascular events in atypical and typical antipsychotic users: a study with the general practice research database. *Cardiovasc Psychiatry Neurol* 2013;2013:247486.
  133. Shah AA, Aftab A, Coverdale J. QTc prolongation with antipsychotics: is routine ECG monitoring recommended? *J Psychiatr Pract* 2014;20:196-206.
  134. Hasnain M, Vieweg WV. QTc Interval prolongation and torsades de pointes associated with second-generation antipsychotics and antidepressants: a comprehensive review. *CNS Drugs* 2014;28: 887-920.
  135. Ray WA, Chung CP, Murray KT et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2009;360:225-35.
  136. Weeke P, Jensen A, Folke F et al. Antipsychotics and associated risk of out-of-hospital cardiac arrest. *Clin Pharmacol Ther* 2014;96:490-7.
  137. Leonard CE, Freeman CP, Newcomb CW et al. Antipsychotics and the risks of sudden cardiac death and all-cause death: cohort studies in Medicaid and dually-eligible Medicaid-Medicare beneficiaries of five States. *J Clin Exp Cardiol* 2013;10 (Suppl. 6):1-9.
  138. Pae CU, Wang SM, Lee SJ et al. Antidepressant and QT interval prolongation, how should we look at this issue?. Focus on citalopram. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13:197-205.
  139. Alvarez PA, Pahissa J. QT alterations in psychopharmacology: proven candidates and suspects. *Curr Drug Saf* 2010;5:97-104.
  140. Raschi E, Poluzzi E, Godman B et al. Torsadogenic risk of antipsychotics: combining adverse event reports with drug utilization data across Europe. *PLoS One* 2013;8:e81208.
  141. Poluzzi E, Raschi E, Koci A et al. Antipsychotics and torsadogenic risk: signals emerging from the US FDA Adverse Event Reporting System database. *Drug Saf* 2013;36:467-79.
  142. Kogut C, Crouse EB, Vieweg WV et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and torsades de pointes: new concepts and new directions derived from a systematic review of case reports. *Ther Adv Drug Saf* 2013;4:189-98.
  143. Spina E, de Leon J. Clinically relevant interactions between newer antidepressants and second-generation antipsychotics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014;10:721-46.
  144. Huertas-Vazquez A, Nelson CP, Guo X et al. Novel loci associated with increased risk of sudden cardiac death in the context of coronary artery disease. *PLoS One* 2013;8:e59905.
  145. Healy D, Le Noury J, Harris M et al. Mortality in schizophrenia and related psychoses: data from two cohorts, 1875-1924 and 1994-2010. *BMJ Open* 2012;2:e001810.
  146. Castagnini A, Foldager L, Bertelsen A. Excess mortality of acute and transient psychotic disorders: comparison with bipolar affective disorder and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2013;128: 370-5.
  147. Weber NS, Fisher JA, Cowan DN et al. Psychiatric and general medical conditions comorbid with bipolar disorder in the National Hospital Discharge Survey. *Psychiatr Serv* 2011;62:1152-8.
  148. Lawrence D, Kisely S, Pais J. The epidemiology of excess mortality in people with mental illness. *Can J Psychiatry* 2010;55:752-60.
  149. Shen HN, Lu CL, Yang HH. Increased risks of acute organ dysfunction and mortality in intensive care unit patients with schizophrenia: a nationwide population-based study. *Psychosom Med* 2011;73:620-6.
  150. Kuo CJ, Yang SY, Liao YT et al. Second-generation antipsychotic medications and risk of pneumonia in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013;39:648-57.
  151. Haddad PM. Current use of second-generation antipsychotics may increase risk of pneumonia in people with schizophrenia. *Evid Based Ment Health* 2013;16:109.
  152. Yang SY, Liao YT, Liu HC et al. Antipsychotic drugs, mood stabilizers, and risk of pneumonia in bipolar disorder: a nationwide case-control study. *J Clin Psychiatry* 2013;74:e79-86.
  153. Trifiro G, Gambassi G, Sen EF et al. Association of community-acquired pneumonia with antipsychotic drug use in elderly patients: a nested case-control study. *Ann Intern Med* 2010;152: 418-25.
  154. Trifiro G. Antipsychotic drug use and community-acquired pneumonia. *Curr Infect Dis Rep* 2011;13:262-8.
  155. Gau JT, Acharya U, Khan S et al. Pharmacotherapy and the risk for community-acquired pneumonia. *BMC Geriatr* 2010;10:45.
  156. Star K, Bate A, Meyboom RH et al. Pneumonia following antipsychotic prescriptions in electronic health records: a patient safety concern? *Br J Gen Pract* 2010;60:e385-94.
  157. Pratt N, Roughead EE, Ramsay E et al. Risk of hospitalization for hip fracture and pneumonia associated with antipsychotic prescribing in the elderly: a self-controlled case-series analysis in an Australian health care claims database. *Drug Saf* 2011;34:567-75.
  158. Huybrechts KF, Rothman KJ, Silliman RA et al. Risk of death and hospital admission for major medical events after initiation of psychotropic medications in older adults admitted to nursing homes. *CMAJ* 2011;183:E411-9.

159. Marwick KF, Taylor M, Walker SW. Antipsychotics and abnormal liver function tests: systematic review. *Clin Neuropharmacol* 2012;35:244-53.
160. Voican CS, Corruble E, Naveau S et al. Antidepressant-induced liver injury: a review for clinicians. *Am J Psychiatry* 2014;171:404-15.
161. Stadlmann S, Portmann S, Tschopp S et al. Venlafaxine-induced cholestatic hepatitis: case report and review of literature. *Am J Surg Pathol* 2012;36:1724-8.
162. Park SH, Ishino R. Liver injury associated with antidepressants. *Curr Drug Saf* 2013;8:207-23.
163. Sedky K, Nazir R, Joshi A et al. Which psychotropic medications induce hepatotoxicity? *Gen Hosp Psychiatry* 2012;34:53-61.
164. De Hert M, Hudyana H, Dockx L et al. Second-generation antipsychotics and constipation: a review of the literature. *Eur Psychiatry* 2011;26:34-44.
165. Ozbilen M, Adams CE, Marley J. Anticholinergic effects of oral antipsychotic drugs of typicals versus atypicals over medium and long-term: systematic review and meta-analysis. *Curr Med Chem* 2012;19:5214-8.
166. Ozbilen M, Adams CE. Systematic overview of Cochrane reviews for anticholinergic effects of antipsychotic drugs. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:141-6.
167. Andre's E, Zimmer J, Mecili M et al. Clinical presentation and management of drug-induced agranulocytosis. *Expert Rev Hematol* 2011;4:143-51.
168. Schneider C, Corrigan R, Hayes D et al. Systematic review of the efficacy and tolerability of clozapine in the treatment of youth with early onset schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2014;29:1-10.
169. Kripalani M, Shawcross J, Reilly J et al. Lithium and chronic kidney disease. *BMJ* 2009;339:b2452.
170. Hasan A, Falkai P, Wobrock T et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World J Biol Psychiatry* 2013;14:2-44.
171. Shuman MD, Trigoboff E, Demler TL et al. Exploring the potential effect of polypharmacy on the hematologic profiles of clozapine patients. *J Psychiatr Pract* 2014;20:50-8.
172. Vasudev K, Keown P, Gibb I et al. Hematological effects of valproate in psychiatric patients: what are the risk factors? *J Clin Psychopharmacol* 2010;30:282-5.
173. Ji J, Sundquist K, Ning Y et al. Incidence of cancer in patients with schizophrenia and their first-degree relatives: a population-based study in Sweden. *Schizophr Bull* 2013;39:527-36.
174. Anothaisintawee T, Wiratkapun C, Lerdsitthichai P et al. Risk factors of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asia Pac J Publ Health* 2013;25:368-87.
175. Matsen CB, Neumayer LA. Breast cancer: a review for the general surgeon. *JAMA Surg* 2013;148:971-9.
176. DeSantis C, Ma J, Bryan L et al. Breast cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2014;64:52-62.
177. Zimbron J, Stahl D, Hutchinson G et al. Pre-morbid fertility in psychosis: findings from the AESOP first episode study. *Schizophr Res* 2014;156:168-73.
178. Power RA, Kyaga S, Uher R et al. Fecundity of patients with schizophrenia, autism, bipolar disorder, depression, anorexia nervosa, or substance abuse vs their unaffected siblings. *JAMA Psychiatry* 2013;70:22-30.
179. McGinty EE, Zhang Y, Guallar E et al. Cancer incidence in a sample of Maryland residents with serious mental illness. *Psychiatr Serv* 2012;63:714-7.
180. Lin GM, Chen YJ, Kuo DJ et al. Cancer incidence in patients with schizophrenia or bipolar disorder: a nationwide population-based study in Taiwan, 1997-2009. *Schizophr Bull* 2013;39:407-16.
181. Lin CY, Lane HY, Chen TT et al. Inverse association between cancer risks and age in schizophrenic patients: a 12-year nationwide cohort study. *Cancer Sci* 2013;104:383-90.
182. Ajdacic-Gross V, Tschopp A, Bopp M et al. Cancer comorbidity patterns in schizophrenia and psychotic disorders: a new methodological approach for unique databases. *Int J Methods Psychiatr Res* 2014;23:19-24.
183. Chou FH, Tsai KY, Su CY et al. The incidence and relative risk factors for developing cancer among patients with schizophrenia: a nine-year follow-up study. *Schizophr Res* 2011;129:97-103.
184. Osborn DP, Limburg H, Walters K et al. Relative incidence of common cancers in people with severe mental illness. Cohort study in the United Kingdom THIN primary care database. *Schizophr Res* 2013;143:44-9.
185. Catala-Lopez F, Suarez-Pinilla M, Suarez-Pinilla P et al. Inverse and direct cancer comorbidity in people with central nervous system disorders: a meta-analysis of cancer incidence in 577,013 participants of 50 observational studies. *Psychother Psychosom* 2014;83:89-105.
186. De Hert M, Peuskens J, Sabbe T et al. Relationship between prolactin, breast cancer risk and antipsychotics in patients with schizophrenia: a critical review. *Acta Psychiatr Scand* (in press).
187. Wang PS, Walker AM, Tsuang MT et al. Dopamine antagonists and the development of breast cancer. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:1147-54.
188. Peuskens J, Pani L, Detraux J et al. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review. *CNS Drugs* 2014;28:421-53.
189. Azoulay L, Yin H, Renoux C et al. The use of atypical antipsychotics and the risk of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;129:541-8.
190. Fond G, Macgregor A, Attal J et al. Antipsychotic drugs: pro-cancer or anti-cancer? A systematic review. *Med Hypotheses* 2012;79:38-42.
191. Bielecka AM, Obuchowicz E. Antidepressant drugs as a complementary therapeutic strategy in cancer. *Exp Biol Med* 2013;238:849-58.
192. Frick LR, Rapanelli M. Antidepressants: influence on cancer and immunity? *Life Sci* 2013;92:525-32.
193. Yde CW, Clausen MP, Bennetzen MV et al. The antipsychotic drug chlorpromazine enhances the cytotoxic effect of tamoxifen in tamoxifen-sensitive and tamoxifen-resistant human breast cancer cells. *Anticancer Drugs* 2009;20:723-35.
194. Huang L, Zhao S, Frasar JM et al. An integrated bioinformatics approach identifies elevated cyclin E2 expression and E2F activity as distinct features of tamoxifen resistant breast tumors. *PLoS One* 2011;6:e22274.
195. Rahman T, Clevenger CV, Kaklamani V et al. Antipsychotic treatment in breast cancer patients. *Am J Psychiatry* 2014;171:616-21.
196. Coker F, Taylor D. Antidepressant-induced hyperprolactinaemia: incidence, mechanisms and management. *CNS Drugs* 2010;24:563-74.
197. Madhusoodanan S, Parida S, Jimenez C. Hyperprolactinemia associated with psychotropics – a review. *Hum Psychopharmacol* 2010;25:281-97.
198. Ashbury JE, Levesque LE, Beck PA et al. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants, prolactin and breast Cancer. *Front Oncol* 2012;2:177.
199. Cosgrove L, Shi L, Creasey DE et al. Antidepressants and breast and ovarian cancer risk: a review of the literature and researchers' financial associations with industry. *PLoS One* 2011;6:e18210.
200. Eom CS, Park SM, Cho KH. Use of antidepressants and the risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2012;136:635-45.

201. Szarfman A, Tonning JM, Levine JG et al. Atypical antipsychotics and pituitary tumors: a pharmacovigilance study. *Pharmacotherapy* 2006;26:748-58.
202. Hoffer ZS, Roth RL, Mathews M. Evidence for the partial dopamine-receptor agonist aripiprazole as a first-line treatment of psychosis in patients with iatrogenic or tumorogenic hyperprolactinemia. *Psychosomatics* 2009;50:317-24.
203. Kishimoto T, De Hert M, Carlson HE et al. Osteoporosis and fracture risk in people with schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2012;25:415-29.
204. Stubbs B, De Hert M, Sepehry AA et al. A meta-analysis of prevalence estimates and moderators of low bone mass in people with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2014;130:470-86.
205. Wu H, Deng L, Zhao L et al. Osteoporosis associated with antipsychotic treatment in schizophrenia. *Int J Endocrinol* 2013; 2013: 167138.
206. Tsai K-Y, Lee C-C, Chou Y-M et al. The risks of major osteoporotic fractures in patients with schizophrenia: a population-based 10-year follow-up study. *Schizophr Res* 2014;159:322-8.
207. Okita K, Kanahara N, Nishimura M et al. Second-generation antipsychotics and bone turnover in schizophrenia. *Schizophr Res* 2014;157:137-41.
208. Crews MP, Howes OD. Is antipsychotic treatment linked to low bone mineral density and osteoporosis?. A review of the evidence and the clinical implications. *Hum Psychopharmacol* 2012;27: 15-23.
209. Bab IA, Yirmiya R. Depression and bone mass. *Ann NY Acad Sci* 2010;1192:170-5.
210. Aloumanis K, Mavroudis K. The “depressive” face of osteoporosis and the “osteoporotic” face of depression. *Hormones* 2013; 12:350-62.
211. Cizza G, Primma S, Csako G. Depression as a risk factor for osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab* 2009;20:367-73.
212. Yirmiya R, Bab I. Major depression is a risk factor for low bone mineral density: a meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2009;66:423-32.
213. Cizza G, Primma S, Coyle M et al. Depression and osteoporosis: a research synthesis with meta-analysis. *Horm Metab Res* 2010; 42:467-82.
214. Graham SM, Howgate D, Anderson W et al. Risk of osteoporosis and fracture incidence in patients on antipsychotic medication. *Expert Opin Drug Saf* 2011;10:575-602.
215. Holt RI. Osteoporosis in people with severe mental illness: a forgotten condition. *Maturitas* 2010;67:1-2.
216. Seriwatanachai D, Krishnamra N, van Leeuwen JP. Evidence for direct effects of prolactin on human osteoblasts: inhibition of cell growth and mineralization. *J Cell Biochem* 2009;107: 677-85.
217. Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO et al. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med* 2009;169:1952-60.
218. Sørensen HJ, Jensen SO, Nielsen J. Schizophrenia, antipsychotics and risk of hip fracture: a population-based analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23:872-8.
219. Rigler SK, Shireman TI, Cook-Wiens GJ et al. Fracture risk in nursing home residents initiating antipsychotic medications. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:715-22.
220. Oderda LH, Young JR, Asche CV et al. Psychotropic-related hip fractures: meta-analysis of first-generation and second-generation antidepressant and antipsychotic drugs. *Ann Pharmacother* 2012;46:917-28.
221. Huang AR, Mallet L, Rochefort CM et al. Medication-related falls in the elderly: causative factors and preventive strategies. *Drugs Aging* 2012;29:359-76.
222. Hill KD, Wee R. Psychotropic drug-induced falls in older people: a review of interventions aimed at reducing the problem. *Drugs Aging* 2012;29:15-30.
223. Jalbert JJ, Eaton CB, Miller SC et al. Antipsychotic use and the risk of hip fracture among older adults afflicted with dementia. *J Am Med Dir Assoc* 2010;11:120-7.
224. Pouwels S, van Staa TP, Egberts AC et al. Antipsychotic use and the risk of hip/femur fracture: a population-based case-control study. *Osteoporos Int* 2009;20:1499-506.
225. Mehta S, Chen H, Johnson ML et al. Risk of falls and fractures in older adults using antipsychotic agents: a propensity-matched retrospective cohort study. *Drugs Aging* 2010;27:815-29.
226. Chatterjee S, Chen H, Johnson ML et al. Risk of falls and fractures in older adults using atypical antipsychotic agents: a propensity score-adjusted, retrospective cohort study. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012;10:83-94.
227. Rizzoli R, Cooper C, Reginster JY et al. Antidepressant medications and osteoporosis. *Bone* 2012;51:606-13.
228. Bruye`re O, Reginster JY. Osteoporosis in patients taking selective serotonin reuptake inhibitors: a focus on fracture outcome. *Endocrine* 2015;48:65-8.
229. Moura C, Bernatsky S, Abrahamowicz M et al. Antidepressant use and 10-year incident fracture risk: the population-based Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMoS). *Osteoporos Int* 2014;25:1473-81.
230. Bakken MS, Engeland A, Engesaeter LB et al. Increased risk of hip fracture among older people using antidepressant drugs: data from the Norwegian Prescription Database and the Norwegian Hip Fracture Registry. *Age Ageing* 2013;42:514-20.
231. Rabenda V, Bruye`re O, Reginster JY. Risk of nonvertebral fractures among elderly postmenopausal women using antidepressants. *Bone* 2012;51:674-9.
232. Curtis JR, Yun H, Lange JL et al. Does medication adherence itself confer fracture protection? An investigation of the healthy adherer effect in observational data. *Arthritis Care Res* 2012;64: 1855-63.
233. Vestergaard P, Prieto-Alhambra D, Javaid MK et al. Fractures in users of antidepressants and anxiolytics and sedatives: effects of age and dose. *Osteoporos Int* 2013;24:671-80.
234. Rabenda V, Nicolet D, Beaudart C et al. Relationship between use of antidepressants and risk of fractures: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2013;24:121-37.
235. Zucker I, Chodick G, Grunhaus L et al. Adherence to treatment with selective serotonin reuptake inhibitors and the risk for fractures and bone loss: a population-based cohort study. *CNS Drugs* 2012;26:537-47.
236. Chen F, Hahn TJ, Weintraub NT. Do SSRIs play a role in decreasing bone mineral density? *J Am Med Dir Assoc* 2012;13: 413-7.
237. Wu Q, Bencaz AF, Hentz JG et al. Selective serotonin reuptake inhibitor treatment and risk of fractures: a meta-analysis of cohort and case-control studies. *Osteoporos Int* 2012;23:365-75.
238. Gagne JJ, Patrick AR, Mogun H et al. Antidepressants and fracture risk in older adults: a comparative safety analysis. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:880-7.
239. Diem SJ, Blackwell TL, Stone KL et al. Use of antidepressant medications and risk of fracture in older women. *Calcif Tissue Int* 2011;88:476-84.
240. Davidge Pitts CJ, Kearns AE. Update on medications with adverse skeletal effects. *Mayo Clin Proc* 2011;86:338-43.
241. Tsapakis EM, Gamie Z, Tran GT et al. The adverse skeletal effects of selective serotonin reuptake inhibitors. *Eur Psychiatry* 2012;27:156-69.
242. Bliziotis M. Update in serotonin and bone. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4124-32.

243. Misra M, Le Clair M, Mendes N et al. Use of SSRIs may impact bone density in adolescent and young women with anorexia nervosa. *CNS Spectr* 2010;15:579-86.
244. Verdel BM, Souverein PC, Egberts TC et al. Use of antidepressant drugs and risk of osteoporotic and non-osteoporotic fractures. *Bone* 2010;47:604-9.
245. van den Brand MW, Pouwels S, Samson MM et al. Use of antidepressants and the risk of fracture of the hip or femur. *Osteoporos Int* 2009;20:1705-13.
246. von Heideken Wågert P, Gustafson Y, Kallin K et al. Falls in very old people: the population-based Umeå 85+ study in Sweden. *Arch Gerontol Geriatr* 2009;49:390-6.
247. Abrahamsen B, Brixen K. Mapping the prescriptome to fractures in men – a national analysis of prescription history and fracture risk. *Osteoporos Int* 2009;20:585-97.
248. Ginzburg R, Rosero E. Risk of fractures with selective serotonin reuptake inhibitors or tricyclic antidepressants. *Ann Pharmacother* 2009;43:98-103.
249. Vestergaard P. Fracture risks of antidepressants. *Expert Rev Neurother* 2009;9:137-41.
250. Seifert CF, Wiltrout TR. Calcaneal bone mineral density in young adults prescribed selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Ther* 2013;35:1412-7.
251. Calarge CA, Zimmerman B, Xie D et al. A cross-sectional evaluation of the effect of risperidone and selective serotonin reuptake inhibitors on bone mineral density in boys. *J Clin Psychiatry* 2010;71:338-47.
252. Wu X, Al-Abedalla K, Rastikerdar E et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of osseointegrated implant failure: a cohort study. *J Dent Res* 2014;93:1054-61.
253. Hodge JM, Wang Y, Berk M et al. Selective serotonin reuptake inhibitors inhibit human osteoclast and osteoblast formation and function. *Biol Psychiatry* 2013;74:32-9.
254. Sansone RA, Sansone LA. SSRIs: bad to the bone? *Innov Clin Neurosci* 2012;9:42-7.
255. Vestergaard P. Varying effects of psychotropic medications on fracture risk in older people. *Evid Based Ment Health* 2009;12: 25.
256. Zamani A, Omrani GR, Nasab MM. Lithium's effect on bone mineral density. *Bone* 2009;44:331-4.
257. Yang J, Joe SH, Lee MS et al. Effects of long-term combination treatment with valproate and atypical antipsychotics on bone mineral density and bone metabolism in premenopausal patients with bipolar disorder: a preliminary study. *Psychiatry Investig* 2011;8:256-61.
258. Nurminen J, Puustinen J, Piirtola M et al. Opioids, antiepileptic and anticholinergic drugs and the risk of fractures in patients 65 years of age and older: a prospective population-based study. *Age Ageing* 2013;42:318-24.
259. Nurminen J, Puustinen J, Piirtola M et al. Psychotropic drugs and the risk of fractures in old age: a prospective populationbased study. *BMC Public Health* 2010;10:396.
260. Baghdady NT, Banik S, Swartz SA et al. Psychotropic drugs and renal failure: translating the evidence for clinical practice. *Adv Ther* 2009;26:404-24.
261. Raja M. Lithium and kidney, 60 years later. *Curr Drug Saf* 2011; 6:291-303.
262. Tredget J, Kirov A, Kirov G. Effects of chronic lithium treatment on renal function. *J Affect Disord* 2010;126:436-40.
263. Rej S, Herrmann N, Shulman K. The effects of lithium on renal function in older adults – a systematic review. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2012;25:51-61.
264. Paul R, Minay J, Cardwell C et al. Meta-analysis of the effects of lithium usage on serum creatinine levels. *J Psychopharmacol* 2010;24:1425-31.
265. Müller-Oerlinghausen B, Bauer M, Grof P. Commentary on a recent review of lithium toxicity: what are its implications for clinical practice? *BMC Med* 2012;10:132.
266. Bendz H, Schön S, Attman PO et al. Renal failure occurs in chronic lithium treatment but is uncommon. *Kidney Int* 2009;77:219-24.
267. Grünfeld J-P, Rossier BC. Lithium nephrotoxicity revisited. *Nat Rev Nephrol* 2009;5:271-8.
268. International Group for The Study of Lithium Treated Patients. <http://www.igsli.org/general-information-on-lithium/adverse-effects-of-lithium-salts.html>.
269. Raedler TJ. Will lithium damage my kidneys? *J Psychiatry Neurosci* 2012;37:E5-6.
270. Lerner V, Miodownik C. Motor symptoms of schizophrenia: is tardive dyskinesia a symptom or side effect? A modern treatment. *Curr Psychiatry Rep* 2011;13:295-304.
271. Correll CU, Leucht S, Kane JM. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. *Am J Psychiatry* 2004;161:414-25.
272. Correll CU, Schenk EM. Tardive dyskinesia and new antipsychotics. *Curr Opin Psychiatry* 2008;21:151-6.
273. Woerner MG, Correll CU, Alvir JM et al. Incidence of tardive dyskinesia with risperidone or olanzapine in the elderly: results from a 2-year, prospective study in antipsychotic-naïve patients. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:1738-46.
274. Pappa S, Dazzan P. Spontaneous movement disorders in antipsychotic-naïve patients with first-episode psychoses: a systematic review. *Psychol Med* 2009;39:1065-76.
275. Ehrenpreis ED, Deepak P, Sifuentes H et al. The metoclopramide black box warning for tardive dyskinesia: effect on clinical practice, adverse event reporting, and prescription drug lawsuits. *Am J Gastroenterol* 2013;108:866-72.
276. Haddad PM, Dursun SM. Neurological complications of psychiatric drugs: clinical features and management. *Hum Psychopharmacol* 2008;23(Suppl. 1):15-26.
277. Ruffmann C, Bogliun G, Beghi E. Epileptogenic drugs: a systematic review. *Expert Rev Neurother* 2006;6:575-89.
278. Remington G, Agid O, Foussias G et al. Clozapine and therapeutic drug monitoring: is there sufficient evidence for an upper threshold? *Psychopharmacology* 2013;225:505-18.
279. Young W. Review of lithium effects on brain and blood. *Cell Transplant* 2009;18:951-75.
280. Leucht S, Burkard T, Henderson J et al. Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 116:317-33.
281. Torniaainen M, Mittendorfer-Rutz E, Tanskanen A et al. Antipsychotic treatment and mortality in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2015;41:656-63.
282. Tiihonen J, Suokas JT, Suvisaari JM et al. Polypharmacy with antipsychotics, antidepressants, or benzodiazepines and mortality in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:476-83.
283. Cipriani A, Hawton K, Stockton S et al. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f3646.
284. Gibbons RD, Hur K, Brown CH et al. Relationship between antiepileptic drugs and suicide attempts in patients with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:1354-60.

DOI 10.1002/wps.20204

# La eficacia de las psicoterapias psicodinámicas: una actualización

PETER FONAGY

Research Department of Clinical, Educational and Health Psychology, University College London, and The Anna Freud Centre, London, UK

*En este artículo se proporciona un análisis exhaustivo de los estudios de resultados y metanálisis de estudios sobre la eficacia de la terapia psicodinámica (PDT) para las principales categorías de trastornos mentales. Las comparaciones con controles inactivos (lista de espera, tratamiento habitual y placebo) por lo general, pero de ninguna manera siempre demuestran que la PDT sea eficaz para la depresión, algunos trastornos por ansiedad, trastornos de la conducta alimentaria y trastornos somáticos. Se dispone de escasa evidencia que respalde su implementación para el trastorno por estrés postraumático, el trastorno obsesivo-compulsivo, la bulimia nerviosa, la dependencia a la cocaína o la psicosis. La evidencia actual más sólida respalda la terapia psicodinámica relativamente a largo plazo para algunos trastornos de la personalidad, sobre todo el trastorno límite de la personalidad. Las comparaciones con tratamientos activos raras veces identifican a la PDT como superior a las intervenciones de control y los estudios por lo general no están diseñados en forma adecuada para proporcionar pruebas de equivalencia estadística. Se dispone de estudios que demuestran la inferioridad de la PDT a las alternativas, pero son escasos y a menudo tienen un diseño cuestionable. Los análisis de campo al parecer están sujetos a efectos de adhesión. En el presente análisis se recomienda abandonar la estrategia inherentemente conservadora de comparar "familias" heterogéneas de terapias para grupos diagnósticos heterogéneos. Más bien, se recomienda utilizar las oportunidades proporcionadas por la biociencia y la psiquiatría computacional, a fin de explorar creativamente y evaluar la utilidad de las combinaciones de componentes de tratamiento específicos dirigidos con base en protocolos para abordar los problemas clave de pacientes individuales.*

**Palabras clave:** Psicoterapia psicodinámica, psicoanálisis, depresión, trastornos por ansiedad, trastornos de la conducta alimentaria, trastornos somáticos, trastornos de la personalidad.

(*World Psychiatry* 2015;14:137-150)

La terapia psicodinámica (PDT) está en retirada en todo el mundo, ante las críticas de su credibilidad científica. El criterio clínico empíricamente fundamentado es la base de la responsabilidad profesional y la transparencia en la atención a la salud y cada vez más en salud mental (1). Por consiguiente, se esperaba que las terapias respaldadas empíricamente reemplacen gradualmente el tratamiento habitual en la atención clínica cotidiana (2-5). Muchos profesionales no especialistas en psicoterapia cognitiva conductual (CBT) han objetado esto, planteando inquietudes en torno a la posibilidad de generalizar los hallazgos derivados de estudios aleatorizados controlados (RCT) (6).

El problema de la validez externa de los RCT en el contexto de las políticas de atención a la salud recientemente fue objeto de escrutinio filosófico (7), lo que condujo al señalamiento de que el problema clave puede no ser la duda basada en la teoría de si funciona una intervención, sino la duda para la implementación "¿funcionará para nosotros?". Por ejemplo, el tratamiento multi-sistémico del trastorno de la conducta es respaldado por estudios realizados en Estados Unidos y en Noruega, pero tales resultados no fueron reproducidos en Suecia ni en Canadá (8-19).

Junto con otros investigadores, hemos aducido que para que un tratamiento se considere como empíricamente respaldado, se necesita evidencia que vaya más allá que la que proporcionan los RCT (20,21). Sin embargo, esto no implica, como muchos han supuesto, que los RCT puedan reemplazarse con métodos que no cumplen con la máxima de "método de diferencia" de Mill (que señala que cuando se tiene una situación que conduce a un efecto, y otra que no, y la única diferencia es la presencia de un solo factor en la primera situación, se puede inferir que este factor es la causa del efecto) (22).

Hay quienes han aducido que los RCT para la psicoterapia no sólo tienen defectos, sino el problema de poder generalizarlos, pero también que existen formas alternativas de establecer

que la psicoterapia está "basada en evidencia" (por ejemplo, evidencia basada en el ejercicio clínico) (23). Sin embargo, es incorrecto negar que los RCT son clave para establecer la validez de una modalidad terapéutica.

La historia de la medicina está plagada de intervenciones que cumplieron un notable deber como terapia y sin embargo, cuando se sometieron a los métodos de los RCT, se demostró que no tenían ninguna ventaja con respecto a tratamientos alternativos o incluso para impedir que el paciente se beneficiara, en lo que respecta a magnitud de efecto o rapidez, en relación con una intervención superior. Tal vez el ejemplo más espectacular es el RCT que terminó 100 años de mastectomías radicales para el carcinoma de mama hace sólo 30 años. El estudio demostró que medio millón de mujeres se habían sometido a operaciones mutilantes discapacitantes, realizadas con las mejores intenciones con base en una teoría falaz sobre cómo se disemina el carcinoma, podría haber tenido resultados igualmente satisfactorios que las tumorectomías (24).

El conocimiento empírico en las psicoterapias es multifacético y complejo y exige refinamiento en el escrutinio de datos de investigación. Aunque no están exentos de valor los análisis críticos que resumen o sintetizan una serie de investigaciones, también tienen limitaciones importantes. Se basan en la significación estadística de un estudio para determinar la eficacia de una intervención y, sin embargo, la significación estadística está determinada principalmente por el tamaño de la muestra. Los metanálisis pueden combinar múltiples estudios en los que cada uno tiene una baja potencia estadística (un problema perenne en la investigación en torno a la psicoterapia), pero que pueden ser engañosos cuando los RCT que se están agregando no son homogéneos en cuanto a la población elegida como objetivo, el método de tratamiento y los criterios de valoración. Esto suele ser el caso de los estudios sobre la PDT.

Un metanálisis reciente de 61 metanálisis que abarcaron 21 trastornos psiquiátricos que constaron de 852 estudios y 137.126 participantes generó magnitudes de efecto un poco mayores para los estudios de psicoterapia (0,58; IC del 95%: 0,42 a 0,76) que para los de farmacoterapia (0,40; IC del 95%: 0,28 a 0,52) (25), pero la aplicabilidad de estas cifras es cuestionada por los resultados nulos de estudios directos.

Las limitaciones de los metanálisis han generado inquietudes en varios revisores (26,27) que advierten que confieren una ponderación indebida a estudios heterogéneos a pequeña escala que se consideraron en preferencia a los RCT bien diseñados y bien realizados que convergen en sus resultados. Aunque los lectores necesitados comprensiblemente pueden desear tomar un atajo intelectual a una magnitud de efecto combinado, en vez de tomar en cuenta investigaciones individuales, es importante recordar que los metanálisis carecen de datos de pacientes individuales: están basados en tasas de respuesta y valores medios. Esto encubre una heterogeneidad importante que suele estar revelada por el escrutinio cuidadoso de investigaciones individuales.

En este análisis se ha optado por priorizar estudios individuales. La limitación clave de los estudios a pequeña escala es el problema del "cajón de archivo". Se obtienen muestras insuficientes de pacientes en estudios pequeños. En consecuencia, basarse en estudios con potencia insuficiente significa que existe el riesgo de que la probable eficacia de una terapia se sobreestime simplemente porque es improbable que se haya publicado un estudio con el mismo tamaño de la muestra, pero con hallazgos negativos de probabilidad.

Además, es importante reconocer que cuando no hay una diferencia significativa entre dos condiciones en un estudio, esto no se debe considerar como evidencia de equivalencia. Esto último precisa un procedimiento estadístico diferente y un tamaño de muestra más extenso que los llamados "estudios de superioridad" que son los que representan la mayor parte de los estudios de psicoterapia (28). La falta de diferencia significativa no quiere decir que las dos intervenciones tengan la misma eficacia, sino sólo que es imposible destacar su equivalencia (29). Una declaración confiada de superioridad exige un estudio con un mínimo de 50 individuos por grupo para una magnitud de efecto mediana (30). Se espera que los estudios de equivalencia tengan tamaños de muestra varios tantos más grandes. Tristemente, pocos de los estudios que aquí se analizan cumplen este criterio elemental.

Por último, ¿cómo definimos la psicoterapia psicodinámica? Un metanálisis reciente equiparó la familia de las terapias psicodinámicas a una familia actual, aunque algo disfuncional, cuyos múltiples miembros difícilmente se hablaban entre sí y a veces incluso hablaban diferentes idiomas (31). En este análisis se utiliza una definición amplia de la terapia psicodinámica como una postura tomada para la subjetividad humana que es inclusiva y dirigida a una comprensión exhaustiva de la interacción entre aspectos de la relación del individuo con su entorno, sea externo o interno (32). Designa el potencial humano extraordinario para la autoalteración y autocorrección dinámicas. Esta definición incorpora una perspectiva del desarrollo y supone limitaciones sobre influencia consciente, ubicuidad de conflicto, representación interna de relaciones, defensas mentales y que los significados complejos pueden apegarse a la experiencia (32).

Los límites de la PDT se han vuelto borrosos en las últimas décadas por los cambios tanto en los enfoques de PDT como de

la teoría y la técnica psicodinámicas, lo que ha conducido a una mayor convergencia de métodos de comprensión y clínicos, que se ejemplifican en la investigación de aquellos en torno a los límites de ambos dominios (33-36). La distinción común entre los enfoques interpretativos y de apoyo (37) señala que existió una dicotomía clínica hace 30 a 40 años, pero difícilmente es aplicable hoy en día. Determinados tratamientos manualizados son designados como psicodinámicos (38,39), pero aún no se ha realizado un análisis exhaustivo del contenido de éstos. El enfoque pragmático adoptado en este análisis ha consistido en utilizar la adhesión autodeclarada como el principio de guía con respecto a lo que constituye la PDT.

Este análisis se enfoca en la eficacia e ignora cuestiones de mecanismo y proceso de tratamiento. De nuevo, esta fue una decisión en aras de la conveniencia dadas las limitaciones de espacio y el deseo de proporcionar una evaluación exhaustiva. La búsqueda de la literatura en la cual depende esta contribución se basó en la metodología que evolucionó para dos evaluaciones a gran escala previas (20,40) e implicó una búsqueda informática de todas las bases de datos mayores utilizando 100 términos que hacen referencia a diferentes aspectos de los problemas de salud mental y 11 términos que describen la psicoterapia (el algoritmo de búsqueda y los criterios de inclusión completos están disponibles a petición de los interesados). Se seleccionaron los estudios si informaban resultados que estaban directamente relacionados con el trastorno o con variables intermedias. El análisis está limitado a los diseños experimentales que implican algún grado de asimilación aleatoria.

## DEPRESIÓN

### PDT a corto plazo

En varios estudios se ha comparado la PDT con la lista de espera (41,42), placebo (43-46) o controles con tratamiento habitual (47-50) en el tratamiento de la depresión a corto plazo. Los resultados son contradictorios y algunos favorecen a la PDT (41-43,47,49,51) en tanto que otros informan no superioridad con respecto a los controles (44-46,48-50).

Otra serie de estos estudios son demasiado débiles desde el punto de vista metodológico para permitir conclusiones definitivas, sea debido a una muestra de tamaño pequeño (41-43,50) o porque su implementación de la PDT no logra cumplir los criterios (52) para un tratamiento de buena fe (44,48).

Entre los estudios satisfactorios, los resultados todavía son contradictorios. Algunos estudios refieren magnitudes de efecto medianas; -0,57 (IC del 95%: -0,99 a -0,14) (47) y -0,53 (IC del 95%: -0,92 a -0,13) (49). Tal vez el estudio más riguroso en que se compara la terapia de apoyo expresivo con medicación placebo informó que no había efectos superiores al final del tratamiento sobre la depresión (45) o la calidad de vida (46). Sin embargo, un estudio reciente bien realizado en mujeres con trastorno depresivo y cáncer de mama reveló que el grupo que recibió PDT logró la remisión de la depresión en un número significativamente mayor que el grupo que recibió el tratamiento habitual (44% frente a 23%) (53). Un RCT de un grupo con ansiedad y depresión mixtas también informó resultados favorables después de tratamiento para la PDT tomando en cuenta evaluaciones clínicas y autonotificadas (54).

Un metanálisis interesante de estudios realizados en China enumera seis estudios controlados que informaron eficacia considerable del tratamiento con psicoterapia psicodinámica como un auxiliar a la medicación y enfermería habitual en el tratamiento de la depresión en pacientes con enfermedad de Parkinson (55).

Puesto que en el ejercicio clínico las terapias psicológicas para la depresión se ofrecen en su mayor parte combinadas con medicación, el valor potencial añadido por la terapia dinámica breve es una cuestión clave para los profesionales clínicos. Un RCT bien construido y apropiadamente potenciado reveló que el tratamiento combinado era más aceptable (reducía el rechazo y la terminación prematura de la medicación) y se relacionaba con mayores tasas de restablecimiento (41% frente a 59%) (56). Estos hallazgos se confirmaron para los resultados auto-notificados de la depresión y la calidad de vida, pero no para los resultados evaluados por el profesional clínico (57). Otro estudio a más pequeña escala en que se comparó clomipramina con o sin PDT informó una reducción de la depresión, menores tasas de hospitalización, mejor adaptación al trabajo y mejor funcionamiento global en el grupo con el tratamiento combinado (58). Un análisis combinado de tres RCT (56,59,60), en el cual se combinaron los datos para posibilitar comparaciones entre la farmacoterapia sola y el tratamiento combinado, generó mejores resultados evaluados por observador y auto-notificados por lo que respecta a tasas de remisión y respuesta al terminar el tratamiento para los tratamientos combinados (61).

Puede haber factores moderadores del efecto superior de los tratamientos combinados. Hasta el presente, datos no reproducidos señalan que puede haber indicaciones para la PDT, sobre todo cuando la depresión se acompaña de trastorno de la personalidad (62,63) o traumatismo en la infancia (64), y los hallazgos están restringidos a seguimientos a largo plazo (42,65,66). No se han identificado las relaciones dosis-efecto asociadas a la duración del tratamiento (8 frente a 16 sesiones) para los tratamientos combinados (59).

Cuando la farmacoterapia se compara directamente con la PDT, los estudios no identificaron efectos diferenciales (45,46,67,8). Añadir farmacoterapia a la PDT conlleva un beneficio dudoso (69), una observación importante en vista de los hallazgos invariables de la preferencia del paciente por la PDT (69). Un metanálisis que comparó la psicoterapia con el tratamiento mediante inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina demostró que las primeras eran equivalentes a la medicación y que la PDT tenía la misma eficacia que otros tratamientos. Sin embargo, las psicoterapias que no fueron de buena fe (es decir, las administradas por profesionales clínicos sin capacitación fundamental en psicoterapia) tuvieron resultados significativamente menos satisfactorios (70).

Varios estudios de gran calidad informaron comparaciones entre la CBT y la PDT. Un estudio de equivalencia bien potenciado (N = 341) notificó que no hubo diferencias en la evaluación por observador, la evaluación por el paciente o la evaluación por el terapeuta al terminar el tratamiento o en el seguimiento, aunque en general la tasa de remisión fue baja, de un 22,7% (61-73). En otro estudio se determinó que la PDT pero no la asesoría o la CBT, era superior a un control para reducir la tasa de depresión postnatal a la terminación (49), aunque los tratamientos fueron equivalentes en el seguimiento a corto y a largo plazo. En cambio, un RCP de 291 pacientes hospitalizados infor-

mó que la CBT tenía la misma eficacia en los seleccionados para CBT o PDT, en tanto que la PDT era útil solo para los que específicamente fueron seleccionados para este tratamiento (74). En consecuencia, la CBT fue superior para el grupo de pacientes asignado de manera aleatoria más que sistemática (75).

Los estudios previos por lo general mostraban diferencias insignificantes entre la PDT y la CBT, pero eran demasiado pequeños y la notificación era muy limitada para permitir inferencias fiables en torno a la equivalencia e incluso la superioridad (76-82). Si la CBT es superior a la PDT, lo es solo en implementaciones muy breves (ocho sesiones) (77). La PDT y la terapia enfocada en la solución de problemas al parecer tienen una eficacia equivalente (83).

Un método innovador recién implementado utilizó Internet para administrar PDT con base en un manual de autoayuda en un programa que duraba 10 semanas. En comparación con una condición de apoyo estructurado, se notificaron tasas de restablecimiento de un 35% frente a un 9%, las cuales se mantuvieron en el seguimiento a 10 meses (84). Un segundo estudio basado en un diferente modelo también generó resultados satisfactorios en comparación con el apoyo de terapeuta en línea sin módulos de tratamiento en una población con trastorno afectivo y por ansiedad mixto (85).

## PDT a largo plazo

En el ejercicio clínico normal, la PDT suele ofrecerse como un tratamiento a largo plazo (50 sesiones o más). Sin embargo, sólo un puñado de estudios ha explorado la eficacia de la PDT a largo plazo.

El estudio de Helsinki demostró que la PDT a largo plazo era inferior a la PDT a corto plazo al principio, pero superior después de seguimiento a tres años (86-88). En una comparación muy interesante entre la PDT intensiva a largo plazo (psicoanálisis), la PDT a largo plazo y la PDT a corto plazo, el análisis inicialmente fue inferior a las otras dos terapias, pero fue más eficaz en el seguimiento a cinco años (89).

En un estudio naturalista a gran escala se distribuyó de manera aleatoria a 272 pacientes deprimidos para que recibieran PDT a largo plazo no manualizada, fluoxetina o su combinación durante 24 meses (51). La PDT a largo plazo, por sí misma o en combinación, fue más eficaz para reducir las calificaciones de depresión que solo la fluoxetina, y fue mediana la magnitud del efecto.

Un estudio en el cual participantes con trastorno depresivo mayor fueron distribuidos de manera aleatoria a psicoanálisis o a PDT a largo plazo reveló una superioridad significativa del psicoanálisis sobre las medidas autoevaluadas de depresión en el seguimiento a tres años, pero ninguna diferencia a uno y dos años (90). Una comparación casi experimental demostró que el psicoanálisis, pero no la PDT a largo plazo era superior a la CBT en cuanto a las medidas de depresión en el seguimiento a tres años (91).

Un estudio recién concluido de 18 meses sobre psicoterapia psicoanalítica aplicada una vez a la semana en pacientes con dos fracasos de tratamiento previamente documentados informó que la psicoterapia era superior al tratamiento basado en las directrices prácticas del Reino Unido, pero la superioridad no era evidente sino hasta dos años después de terminar el tratamiento (92).

## Metanálisis

Los hallazgos metanalíticos en general revelan efectos pre y postratamiento considerables (93,94) para la PDT mantenidos a un año de seguimiento, con magnitudes de efecto medianas que indican superioridad con respecto a controles inactivos (31,95) pero ninguna diferencia (31) o una inferioridad leve (94) en relación con intervenciones alternativas después del tratamiento. La verificación del sesgo de publicación reveló la existencia de estudios de "cajón de archivero" a favor de la PDT, lo cual abolió la inferioridad.

Las magnitudes de efecto en el seguimiento en relación con otros tratamientos son insignificantes en general (31,94,96), pero la PDT tuvo una eficacia significativamente peor en comparación con la CBT (31) y en estudios geriátricos (31). La PDT es equivalente a los tratamientos alternativos en el seguimiento a largo plazo. También aumenta el efecto de la medicación antidepressiva (31,96).

## Comentario

En general, la evidencia respalda el empleo de la PDT en el tratamiento de la depresión, aunque sus efectos comparados con placebo y otros tratamientos de control inactivos son moderados más que considerables. Los datos indican que los efectos se mantienen a corto y a largo plazo. La PDT puede ser una alternativa preferida a la farmacoterapia y ciertamente se suma a la eficacia de la medicación. Si la CBT es más eficaz que la PDT, esta diferencia no es grande ni fiable. Sin embargo, se cuenta con muy pocos estudios a gran escala para establecer plenamente la equivalencia.

Las terapias dinámicas consideradas bajo el encabezamiento "PDT" probablemente son muy similares en la práctica, pero varían en su orientación teórica, enfoque de contenido y estilo de administración (apoyo frente a confrontacional) y ningún solo tipo de PDT emerge como más eficaz en concreto. La bibliografía sobre la PDT a largo plazo, que todavía está en pañales, parece indicar que este enfoque puede tener utilidad, sobre todo tal vez en los casos de depresión más complejos y crónicos. Existe una duda en torno al problema de la rentabilidad de estas terapias. Las aplicaciones de la PDT, tanto las establecidas como las que actualmente están surgiendo para Internet, tienen especial interés debido a su potencial para la difusión eficiente.

## ANSIEDAD

### PDT a corto plazo

No obstante la alta prevalencia de los trastornos por ansiedad en el curso de la vida (97), en pocos estudios se ha analizado la eficacia de la PDT para estos trastornos.

Se ha demostrado que la PDT es superior a la lista de espera intensificada para la ansiedad social y la fobia social (98-102). El estudio más reciente, con 207 pacientes con PDT y 79 en lista de espera, mostró grandes diferencias en las tasas de remisión (26% frente a 9%) (100). Un estudio a más pequeña escala demostró que añadir PDT de grupo a medicación (clonazepam) reducía la ansiedad social (103) y los estilos de defensa inmaduros (104).

Aunque la PDT a corto plazo tuvo mejor eficacia que la relajación aplicada, fue equivalente o inferior a la exposición prolongada en dos estudios pequeños de etapa temprana (98,99). Estudios más recientes que compararon la PDT con la CBT revelaron diferencias intergrupales pequeñas en la remisión (100,102). Las medidas continuas de la fobia favorecieron a la CBT en la conclusión. En el seguimiento a seis meses y dos años, las diferencias entre los dos tratamientos desaparecieron (105).

Un estudio de economía sanitaria informó que al final del tratamiento, la rentabilidad de la CBT y la PDT, en comparación con la lista de espera, era dudosa y dependía de la disponibilidad para pagar (WTP) por la sociedad: la CBT resultó rentable en una  $WTP \geq 16.100\text{€}$  por respondedor y la PDT a una  $WTP \geq 27.290\text{€}$  (106).

No hubo estudios de PDT en comparación con controles inactivos en el trastorno por ansiedad generalizada, excepto un estudio de la PDT basada en internet, que no generó evidencia de superioridad con respecto al control en la lista de espera en las evaluaciones de ansiedad (107). Un estudio temprano de una PDT mal especificada demostró que era inferior al entrenamiento para el control de la ansiedad y la terapia cognitiva en la terminación y el seguimiento a corto plazo (108). Un estudio a pequeña escala en que se comparó PDT con la terapia de apoyo no reveló superioridad de la PDT para los problemas interpersonales (109). Un RCT que comparó CBT con PDT reveló que la primera era superior a las medidas de ansiedad autonotificadas, pero esto no fue confirmado por evaluaciones de observador independiente (110). En el seguimiento a 12 meses, las diferencias significativas a favor de la CBT permanecieron en dos de las seis medidas (110).

Se han informado dos estudios pequeños sobre el trastorno por pánico. En un estudio, la PDT enfocada en el pánico fue claramente superior a la relajación aplicada (73% frente a 39% de respuesta) (111), específicamente para aquellos con trastornos de la personalidad concomitante (112). En un estudio similar se comparó este tratamiento con la CBT y no reveló diferencias significativas, aunque una muestra más grande con los mismos índices de respuesta (PDT 47% frente a CBT de 72%) conduciría a una significación estadística ( $H = 0,52$ ) (113).

No se dispone de datos indicativos de que la PDT sea útil para el trastorno obsesivo compulsivo (114). El único estudio que suma la PDT a la farmacoterapia no notificó un efecto clínico significativo derivado de este tratamiento suplementario (115).

Sólo se cuenta con un estudio de PDT como un método para el tratamiento del trastorno por estrés postraumático (PTSD) (116), el cual muestra una reducción significativa de la intrusión y de la evitación en comparación con la lista de espera, casi en el mismo grado que la hipnoterapia y la desensibilización a traumas. Los análisis sistemáticos revelaron evidencia insuficiente en relación con el PTSD para justificar comentario (117-119), aunque se han planteado argumentos teóricos y clínicos sólidos para incorporar un método psicodinámico a los programas del tratamiento del PTSD (120).

## Metanálisis

Los metanálisis por lo general han combinado diferentes trastornos por ansiedad al proporcionar magnitudes de efecto

(31,121). Se ha informado que la PDT es significativamente más eficaz que las condiciones de control inactivo con una magnitud de efecto mediana, y que en general es significativamente diferente en comparación con los tratamientos alternativos. Sin embargo, se comunica heterogeneidad considerable en las variables primarias y secundarias. Estas conclusiones difieren de las de otros analizadores (122,123) que compararon la PDT sólo con la CBT y sostuvieron una superioridad definida para esta última. Sin embargo, esta aseveración se ha cuestionado (121) y los errores significativos pueden haberse de hecho inmiscuido en uno de los metanálisis antes señalados (122).

## Comentario

La eficacia de la PDT para la ansiedad es decisiva en el debate entre quienes defienden los métodos de tratamiento específicos, como en la CBT, en comparación con los que respaldan un enfoque genérico que pretende identificar contenido inconsciente similar entre diferentes grupos diagnósticos.

En relación con la ansiedad social y tal vez el trastorno por ansiedad generalizada y trastorno por pánico, evidencia emergente promisoría respalda el argumento de un método genérico. Sin embargo, el argumento es debilitado por la falta de evidencia para el PTSD y la evidencia de falta de efecto para el trastorno obsesivo-compulsivo. En general, las debilidades metodológicas de estudios previos cuestionan los hallazgos de los metanálisis.

En general, hay un considerable potencial para una mayor investigación adecuada que se dirija a identificar los trastornos por ansiedad en los cuales la PDT puede ser muy útil.

## TRASTORNOS DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA

Un estudio pequeño demostró que la PDT orientada a la autopsicología era superior al asesoramiento nutricional para tratar una combinación de anorexia y bulimia nerviosa. La comparación con un tratamiento activo en el mismo estudio (terapia de orientación cognitiva) favoreció a la PDT, sobre todo para la bulimia nerviosa (124). En cambio, dos estudios enfocados en la bulimia nerviosa revelaron que tanto la PDT como la CBT eran eficaces para reducir los síntomas del trastorno de la conducta alimentaria, pero la CBT era un poco superior en las medidas generales de resultados clínicos, los trastornos psicopatológicos autoevaluados y algunos indicadores de adaptación social (125,126).

Un ciclo de 16 semanas de psicoterapia psicodinámica de grupo para el trastorno por episodios de alimentación compulsiva fue superior al tratamiento según se utiliza en todas las variables y en su mayor parte, equivalente a la CBT de grupo para reducir el trastorno de alimentación compulsiva y la mejoría en general (79% PDT frente a 73% CBT) (127). La PDT dio lugar a una menor depresión y a más mejora en la autoestima, pero una mayor susceptibilidad al hambre. Hubo algunos indicios de que los pacientes con mayor ansiedad de apego se beneficiaban más de la PDT.

En un estudio reciente de un RCT de 70 pacientes con bulimia nerviosa en que se comparó dos años de PDT una vez a la semana con 20 sesiones de CBT durante cinco meses, se demostró que la CBT era más eficaz a corto plazo (cinco meses) lo mis-

mo que a largo plazo (dos años) (128). Los dos tratamientos fueron eficaces para reducir los síntomas de trastornos de la conducta alimentaria y los trastornos psicológicos generales. En vista de esto, este hallazgo se podría considerar que ha cuestionado apropiadamente la utilidad de la PDT excepto que, curiosamente, esta manualización de la PDT impidió abordar los episodios de alimentación compulsiva y de purgas, a menos que el tema fuese expresado voluntariamente por la paciente (129). Los hallazgos atraen la atención a la importancia de adaptar la PDT a los problemas que presentan los pacientes (130).

Un RCT en que se comparó la PDT focal con la psicoterapia de familia, la psicoterapia analítica cognitiva y el tratamiento habitual de la anorexia nerviosa reveló que la PDT lograba más mejoría (52%) que el tratamiento habitual (21%) y alcanzaba resultados equivalentes a los de la psicoterapia de familia (41%) y a la psicoterapia analítica cognitiva (32%) (131).

En un estudio reciente de excepcionalmente gran calidad (tratamiento de la anorexia nerviosa en pacientes ambulatorias (ANTOP) (132,133), la psicoterapia dinámica focal se comparó con la CBT intensificada y el tratamiento habitual, que incorporó la misma intensidad de psicoterapia, ofrecida por expertos independientes. Los aumentos de peso fueron equivalentes en los tres grupos durante 12 meses. Por lo que respecta a los criterios de valoración generales, las pacientes asignadas a PDT tuvieron tasas de restablecimiento más altas que las del grupo de control. Este fue el primer estudio en demostrar la superioridad con respecto a la CBT. Los pacientes del grupo control más a menudo necesitaron tratamiento intrahospitalario (41%) que las que recibieron PDT (23%) o CBT (35%). Aunque el síndrome de anorexia nerviosa completo persistió en un 21% de las pacientes con PDT (frente a un 28% de los testigos), los hallazgos, junto con otros estudios (134), parecen indicar que un enfoque en los factores intrapersonales e interpersonales es útil en individuos con este trastorno (135).

La PDT en el tratamiento de la anorexia nerviosa en personas de 12 a 19 años resultó equivalente a la psicoterapia basada en la familia después de 12 a 18 meses de implementación en cuanto a lograr un peso elegido como objetivo, pero un poco inferior por lo que respecta al cambio en el índice de masa corporal y hospitalización más frecuente (136,137). En un estudio independiente de la PDT frente a la psicoterapia de familia, la edad al parecer fue un factor moderador importante y las pacientes mayores se beneficiaron más de la terapia individual y las más jóvenes de los métodos basados en la familia tanto en el seguimiento a corto plazo (138) como a largo plazo (139). Un estudio definitivo con muestras más extensas reveló que, aun en adolescentes mayores, el tratamiento basado en la familia logró tasas más altas de remisión y mayores efectos del tratamiento que el tratamiento individual (140).

## Comentario

Hay fuertes evidencias (dos RCT independientes, uno de los cuales es extenso) de que la PDT puede contribuir al restablecimiento tras la anorexia nerviosa. Esto es subrayado por el hecho de que el tratamiento habitual en el estudio ANTOP comprendió psicoterapia, la cual, dada la ubicación del estudio (Alemania) tuvo más probabilidades de haber sido PDT no manualizada.

Aunque los estudios disponibles son pequeños y los resultados contradictorios, hay suficiente incertidumbre con respecto a la relevancia de la PDT para la bulimia nerviosa, de manera que está justificada una mayor investigación en la cual la implementación del tratamiento se enfoque en los síntomas de manera más apropiada.

## PROBLEMAS SOMÁTICOS

En una serie de estudios se ha analizado la utilidad de la PDT interpersonal para individuos que presentan una gama de síntomas dolorosos.

En un estudio relativamente extenso de pacientes con síndrome de intestino irritable, se distribuyó de manera aleatoria a tratamiento habitual (médico) o a PDT (más tratamiento habitual) a los participantes y se informaron cambios sustanciales en los síntomas somáticos, el dolor abdominal y la disfunción intestinal a los tres y a los 15 meses en el grupo con PDT (141). Un estudio de 12 semanas reveló que las mujeres que presentaban síndrome de intestino irritable se beneficiaban más de la PDT que escuchar activamente por lo que respecta a síntomas evaluados por los propios pacientes y por el médico (142). Los del grupo control que aceptó la psicoterapia después del final del tratamiento mejoraron y los que lo rechazaron, recayeron.

En otro estudio con personas con los mismos problemas clínicos, se compararon ocho sesiones de PDT con el tratamiento farmacológico (paroxetina) y el tratamiento habitual (143). Los dos tratamientos activos redujeron las molestias físicas, pero ninguno mejoró las calificaciones de dolor. La psicoterapia redujo los costos del tratamiento habitual durante el año de seguimiento. Los pacientes con un antecedente de abuso sexual se beneficiaron sobre todo de la PDT, pero aquellos con depresión mejoraron con el tratamiento mediante paroxetina.

En una comparación de PDT y con la psicoterapia de apoyo en pacientes con dispepsia, se comunicó que a un año un 54% se sentía físicamente mucho mejor con el primer tratamiento, en comparación con el 28% de los que recibieron el segundo (144). Las mejoras físicas fueron congruentes con las mejoras en los síntomas psicológicos en el grupo con PDT. Estos hallazgos fueron reproducidos en un pequeño RCT iraní, lo que indica la posibilidad de generalización cultural (145).

En un estudio bien potenciado en pacientes con síntomas de dolor crónico, se distribuyó en forma aleatoria a PDT o a tratamiento médico intensificado, y los efectos intergrupales fueron medianos ( $d = 0,42$ ) para la calidad de vida física en el seguimiento a nueve meses (146). Un estudio previo con una muestra más pequeña de pacientes con trastorno por dolor somatiforme y tratamiento mucho más prolongado (33 sesiones) también generó reducciones importantes del dolor, además de las mejoras en la somatización, el estado de ánimo y el ajuste social (147).

En una evaluación de 25 sesiones de PDT se evaluaron cuatro consultas durante seis meses para pacientes con fibromialgia y no se identificó evidencia de superioridad de la PDT para los síntomas específicos de este trastorno o los problemas psiquiátricos generales (148). Sin embargo, la capacitación ofrecida a los terapeutas fue breve (cuatro horas) y se enfocó en la introspección, más que en la percatación emocional interpersonal, que ha resultado ser más relevante (149).

En un estudio creativo se distribuyó en forma aleatoria a médicos generales a fin de que se capacitaran para trabajar conjuntamente con psicoterapeutas psicodinámicos para aplicar 10 sesiones de terapia de grupo semanales, además del diagnóstico y el tratamiento psicológico de síntomas médicamente no explicables (150). Este estudio extenso reveló ventajas para la salud pequeñas a medianas significativas con respecto a una mejor atención médica con esta intervención en el grupo psicodinámico.

En un extenso estudio cuasi-experimental se compararon los costos de la atención a la salud previos y posteriores al tratamiento para 890 pacientes tratados con PDT breve para una amplia gama de trastornos somáticos y psiquiátricos con los de un grupo de control ( $N = 192$ ) que fueron remitidos pero nunca tratados, y se demostró una reducción de costo promedio por caso tratado de \$12.628 dólares durante el seguimiento a tres años, con diferencias significativas entre los grupos para los costos de hospitalización en el seguimiento (151).

## Metanálisis

No se han comunicado recientemente metanálisis. Un análisis limitado identificó sólo 13 RCT y una magnitud de efecto moderada para los síntomas somáticos ( $d = 0,59$ ; IC del 95: -0,78 a -0,40), pero el modelo de efectos aleatorios no logró alcanzar la significación (152). Los efectos son más claros para los síntomas psiquiátricos y la adaptación social que para los síntomas somáticos.

## Comentario

La base de evidencia para la PDT en los trastornos somatiformes en comparación con los tratamientos de control es muy robusta. Aunque no se dispone de resúmenes metanalíticos adecuados, este análisis descriptivo claramente revela que una forma interpersonal de psicoterapia dinámica tiene efectos sustanciales y relativamente a largo plazo, con magnitudes de efecto medianas, en comparación con el tratamiento habitual intensificado, y que la PDT puede reducir los costos de la atención a la salud a largo plazo para los trastornos somáticos.

Resulta interesante que al parecer no se hayan realizado comparaciones con tratamientos psicosociales enfocados en los síntomas activos como la CBT. Sin embargo, una comparación puede ser relativamente fácil, ya que en este contexto la PDT se ofrece en su mayor parte como una intervención muy breve (8 a 10 sesiones).

La impresión global es que la PDT puede ser más eficaz cuando los trastornos somatiformes se asocian a antecedentes sociales adversos, más que a problemas psiquiátricos.

## DEPENDENCIA DE DROGAS

Los RCT señalan que la utilidad de la PDT en el tratamiento de la dependencia de drogas es moderado por la sustancia implícita. En un estudio temprano de la dependencia a opioides mantenida con metadona, se demostró que la asesoría farmacológica más la PDT expresiva de apoyo o la CBT resultaban útiles en

relación con solo la asesoría farmacológica, pero no hubo diferencias entre las dos psicoterapias (153-155). En los pacientes con morbilidad psiquiátrica fueron más útiles las psicoterapias (156). En un estudio de replicación de usuarios de metadona con trastornos psiquiátricos concomitantes se comparó solo la PDT con la asesoría y se observó una reducción de las muestras urinarias con positividad para cocaína pero no con positividad para opioides durante el periodo del tratamiento (157). Es importante que este estudio demostrase mejor mantenimiento de la abstinencia a los seis meses, utilización de metadona en dosis más bajas y una reducción significativa de la morbilidad psiquiátrica.

Un estudio de la dependencia a la cocaína, en que se contrastó CBT, PDT y asesoría farmacológica individual basado en la filosofía de 12 pasos (todos incorporaban asesoría farmacológica de grupo) con asesoría farmacológica de grupo únicamente, demostró que la asesoría farmacológica individual era la más eficaz (158). Ni la CBT ni la PDT añadieron ventajas a la asesoría farmacológica de grupo y no fueron diferentes entre sí por lo que respecta a la eficacia. Un 38% de los pacientes que recibieron asesoría de fármacos individuales en comparación con 18% de los pacientes con PDT mantuvieron la abstinencia durante tres meses consecutivos. Sin embargo, la asesoría de fármacos individuales no redujo los síntomas psiquiátricos, el desempleo o los problemas médico-legales, sociales, de alcohol o interpersonales en mayor grado que los otros tratamientos (159).

## Comentario

No está claro si se debiera recomendar la PDT para complementar el tratamiento de los individuos dependientes de opioides. La asesoría sobre fármacos individuales claramente tiene ventajas y, dado que el control de la contingencia se ha convertido en un tratamiento preferido para los problemas de dependencia (20,40) en la actualidad es dudoso el papel que desempeña la PDT en el tratamiento de la farmacodependencia.

## PSICOSIS

Un análisis de Cochrane de la PDT individual para la esquizofrenia y las enfermedades mentales graves incluyó cuatro estudios aleatorizados con 528 participantes y demostró que los pacientes que habían recibido PDT utilizaban menos medicación, no eran rehospitalizados o tenían menos probabilidades de serlo, pero mostraban menos posibilidades de darse de alta (160). No hubo datos claros de algún efecto positivo de la PDT y no se tomaron en cuenta los efectos adversos. Otro análisis metanalítico (161) que identificó 37 estudios con 2642 pacientes incorporó muchos estudios de la década de 1959 hasta la de 1970, cuando las vías y los procedimientos de tratamiento eran muy diferentes, lo cual imposibilita la interpretación de las estimaciones combinadas.

En un RCT parcial el Proyecto Nacional Danés sobre la Esquizofrenia (162), pacientes con el primer episodio de psicosis recibieron uno de tres paquetes de tratamiento: uno consistió en PDT, el segundo en psicoterapia multifamiliar y el tercero fue el tratamiento habitual. Sólo un pequeño subgrupo de pacientes fue distribuido de manera aleatoria. Cuando se efectuó el ajuste con respecto al consumo de drogas y alcohol, la

comparación a un año reveló ventajas del PDT (162). Otro análisis después de dos años comparó el tratamiento habitual (N = 150) con la PDT (N = 119) (sólo 72 pacientes habían sido asignados de manera aleatoria. Los que recibieron PDT tuvieron calificaciones más altas en la Evaluación Global del Funcionamiento (magnitud de efecto mediana) (163). Las ventajas ya no resultaron evidentes en el seguimiento a cinco años (164).

Un estudio preliminar de la terapia de arte psicodinámica frente al tratamiento habitual con una muestra simple, reveló una reducción postratamiento de los síntomas psicóticos positivos, la cual se disipó seis semanas más tarde (165).

## Comentario

Existe un optimismo creciente sobre la utilidad de la terapia psicológica para la psicosis, aunque es escasa la evidencia que la respalda, incluso para la CBT. Las pruebas disponibles para la PDT indican alguna ventaja inmediata posible de los enfoques dinámicos, pero las ventajas no se sostienen a más largo plazo.

## TRASTORNOS DE LA PERSONALIDAD

Se ha evaluado una gama relativamente amplia de terapias dinámicas para una serie de trastornos de la personalidad, comparándola con tratamientos activos y de control no activo. Una serie de estudios pequeños comunicó que la PDT intensiva, relativamente breve (25 a 40 sesiones) era superior al contacto mínimo (166), la lista de espera y el tratamiento habitual (169-172). Algunos estudios demostraron la utilidad de los tratamientos a más largo plazo para diagnósticos específicos, por ejemplo, el trastorno límite de la personalidad (173,174).

Las terapias breves funcionan menos bien contra los controles activos. En poblaciones con trastorno de la personalidad mixto, la PDT manualizada no fue superior a la psicoterapia de apoyo (175), la psicoterapia adaptativa (167) o la PDT no manualizada aplicada a la población (176). En una comparación de la PDT no manualizada con la CBT, esta última fue más eficaz al tratamiento de 20 sesiones y el seguimiento para el trastorno de la personalidad evasiva (168). En contraste, un estudio de PDT manualizada en comparación con CBT para pacientes con trastorno de la personalidad del grupo C informó que no había diferencias significativas y hubo una reducción un poco más rápida de los síntomas de ansiedad en el grupo con PDT (177). Otra comparación entre PDT, CBT y terapia relacional leve (que se enfoca en las rupturas en la alianza terapéutica) reveló que los últimos dos tratamientos se relacionaban con un mayor porcentaje de cambio clínicamente significativo y fiable en el tratamiento del trastorno de la personalidad del grupo C, aunque las diferencias no fueron significativas (168).

Se han realizado estudios más extensos para comparaciones con el tratamiento activo enfocados en el trastorno límite de la personalidad. Se demostró que la psicoterapia enfocada en la transferencia era superior a la psicoterapia de apoyo y a la terapia de conducta dialéctica en algunos resultados en síntomas (mejoría de la irritabilidad, la ira y la agresión y la impulsividad) (179), así como una serie de variables relacionadas con el apego (180). Asimismo, se demostró que el tratamiento basado en la

mentalización era superior al tratamiento clínico estructurado de intensidad similar (181), sobre todo para los pacientes con más de dos diagnósticos de trastorno de la personalidad (182). El tratamiento basado en la mentalización también resultó superior a la terapia de grupo de apoyo, pero sólo por lo que respecta a la evaluación global del funcionamiento, en la terminación (183) y en el seguimiento a 18 meses (184). Sin embargo, un RCT en que se comparó la psicoterapia enfocada en la transferencia y la CBT (terapia enfocada en esquema) demostró que la CBT era más eficaz, sobre todo porque las tasas de deserción temprana fueron más altas para el primer tratamiento (185). En este contexto, cabe hacer notar que el introducir el tratamiento basado en la mentalización en una unidad especializada en trastorno límite de la personalidad se relacionó históricamente con una reducción sustancial de las deserciones (desde el 15% hasta el 2%) (186).

Aunque la inclusión del tratamiento psiquiátrico general en un análisis de la PDT tal vez fue controvertible, esta intervención entre familias "dinámicamente informadas", manualizada por dos profesionales prácticos psicodinámicos (187), debe mucho a las técnicas dinámicas y a la conceptualización del trastorno límite de la personalidad. Se ha demostrado que es equivalente a la psicoterapia dialéctica conductual en la terminación (188) y en el seguimiento a dos años (189).

## Metanálisis

Se dispone de escasos metanálisis específicos para la PDT por trastornos de la personalidad, aunque una serie de metanálisis enfocados en la psicoterapia a largo plazo capturan muchos de los estudios relevantes, si no es que todos (190, 191).

Un metanálisis de estudios controlados y no controlados en pacientes con depresión concomitante comunicó extensas magnitudes de efecto pre y postratamiento ( $d = 1-1,27$ ) y superioridad a la lista de espera, pero no diferencias significativas en eficacia, en comparación con otros tratamientos (63). El metanálisis más exhaustivo informó magnitudes de efecto medianas en comparación con testigos inactivos (31). Las comparaciones de tratamiento activo generaron magnitudes de efecto insignificantes pero negativas ( $g = 0,15$ ; IC del 95%:  $-0,3$  a  $0,1$ ) y ninguna diferencia significativa en el seguimiento.

La división de los resultados en sintomatología, funcionamiento global, problemas interpersonales, depresión y tendencia suicida, tampoco reveló diferencias significativas entre la PDT y otras terapias en cualquiera de estas dimensiones, pero sí magnitudes de efecto medianas en relación con los tratamientos de control. Se informa una relación marginalmente significativa entre el número de sesiones y la magnitud de efecto.

Sin embargo, sería incorrecto aducir que los trastornos complejos siempre exigen intervenciones de PDT complejas y a largo plazo. Los pacientes con trastornos mentales crónicos (promedio de cronicidad de cinco años), que eran usuarios frecuentes de servicios de salud mental, fueron distribuidos de manera aleatoria a tratamiento habitual o PDT muy breve (ocho sesiones) (192). Seis meses después del tratamiento hubo beneficios importantes en lo que respecta a la ansiedad psiquiátrica general, funcionamiento social, calidad de vida y utilización de recursos, en términos de asistencia ambulatoria, contactos con médicos generales, contactos con enfermeras y medicación. El costo de la psicoterapia se recuperó a través de

reducciones en la utilización de recursos. El estudio califica la ausencia de una relación lineal simple entre la duración de un tratamiento dinámico y la gravedad de la psicopatología.

## Comentario

La evidencia en torno a los trastornos de la personalidad es relativamente robusta al resaltar la superioridad de la PDT con respecto a los controles en variables clínicas clave como tendencia al suicidio, funcionamiento general e interpersonal así como trastornos psicológicos concomitantes.

La American Psychological Association (División 12) ha designado la psicoterapia enfocada en la transferencia como un tratamiento bien documentado para el trastorno límite de la personalidad, en tanto que el tratamiento basado en la mentalización se consideró probablemente eficaz. De hecho, una serie de tratamientos comparativos antes señalados también tienen fuertes afirmaciones de que están empíricamente respaldados, notablemente la psicoterapia relacional para el trastorno de la personalidad general (193), la terapia dinámica de apoyo manualizada (194) y la psicoterapia adaptativa breve (195).

Un análisis del tratamiento de los trastornos de la personalidad (196) resume las características necesarias para un tratamiento eficaz, estructurado, enfocado en la agencia de desarrollo, integrativo de sentimientos y acciones, activo y validante y se incorpora a supervisión. La mayor parte de las terapias dinámicas incorporarán estas características. Por consiguiente, su eficacia relativa difícilmente sorprende.

## DISCUSIÓN

¿Qué podemos concluir sobre la eficacia de la PDT? Interesantemente, diferentes análisis de la misma bibliografía parecen a veces llegar a conclusiones considerablemente diferentes (190, 191, 97-201). Hay una necesidad clara de que los autores declaren intereses, ya que las conclusiones de los análisis a menudo parecen reflejar la orientación teórica de los autores, así como las variables de estudios individuales parecen estar muy correlacionadas con la afiliación del primer autor (202). Esta tendencia es lamentable, pues la falta de equilibrio y la determinación para utilizar las estadísticas, principalmente para el apoyo, conduce a tradiciones atrincheradas y conflictos con la necesidad de innovación a través del proceso de colaboración que es tan característico de la ciencia del descubrimiento.

La extensión del movimiento para la psicoterapia basada en evidencia que recomendamos en alto grado puede haber reforzado un conservadurismo al aumentar el obstáculo para aceptar los enfoques innovadores. ¿Podría descubrirse la CBT y difundirse ahora bajo el paradigma de las terapias con apoyo empírico? (203) Las combinaciones complejas de técnicas se han combinado como terapias de apoyo empírico. Cada vez más los profesionales han priorizado la implementación de los paquetes, sin considerar la utilidad singular de cada componente. Estos paquetes de tratamiento evolucionan en relación con lo que muchos consideran ahora un sistema menos que adecuado de clasificación diagnóstica (204-206). Las consideraciones transdiagnósticas finalmente superarán las recomendaciones de tratamiento específicas del síndrome.

Dado todo esto, ¿es posible hacer recomendaciones significativas en torno a la PDT basada en la evidencia? Los siguientes señalamientos parecen estar bien fundamentados en los datos:

- Los enfoques de tratamiento generados a partir de principios de la PDT parecen ser útiles en individuos que presentan depresión, algunas formas de ansiedad, trastornos de la conducta alimentaria y problemas somáticos.
- Las implementaciones de los mismos principios en los tratamientos a largo plazo (un año y más prolongados) parecen beneficiar a individuos con trastornos complejos en los que la gravedad se manifiesta como una combinación de problemas sindrómicos y a nivel espectral (un nivel de vulnerabilidad generalmente elevado a la psicopatología) (207,208).
- Se dispone de escasa evidencia que indique que la PDT sea superior a otros métodos terapéuticos. Su implementación en la mayoría de los casos dependerá de la disponibilidad de personal adecuadamente capacitado y su disposición a adquirir las técnicas específicas que se ha demostrado son eficaces a un nivel de competencia a la par de los tratamientos de administración por personal en los RCT.
- La rapidez del restablecimiento y la rentabilidad de las intervenciones es una variable crucial, ya que se dispone de escasas pruebas de que a la larga existan diferencias importantes entre las terapias en cuanto a restablecimiento o remisión. Cualquier superioridad evidente de la PDT a largo plazo es atribuible al contacto prolongado entre paciente y terapeuta.

Mirando hacia el futuro, la mayor prioridad es modularizar las intervenciones y su combinación para cumplir las necesidades de pacientes individuales. En la actualidad, se dispone de muy pocos protocolos empíricamente demostrados, sistemáticos, para combinar los tratamientos en farmacoterapia o psicoterapia. Sin embargo, la realidad es que la mayoría de los pacientes recibe combinaciones empíricamente no demostradas. En el sistema de autnotificación recién establecido del programa Mejora del Acceso a Terapias Psicológicas para Niños y Adolescentes del Reino Unido (CYP IAPT), el tratamiento que se ofrece más a menudo -casi con el doble de frecuencia que cualquier otra cosa- es "otro"; es decir, no CBT, terapia familiar, PDT o psicoterapia.

Al desarrollar nuevas terapias, los investigadores tienen que dirigirse a lo innovador en la orientación de abordar directamente las disfunciones que presentan los pacientes con trastorno mental. La alineación de la PDT con tales disfunciones es la prioridad más importante. Bien nos pueden interesar los enfoques de PDT actuales como enraizados profundamente en las preferencias técnicas de quienes los implementan (de apoyo frente a expresivo, relacional frente a orientado al ego, autopsicológicos frente a enfocado en conflicto, etc.). Este es el lenguaje de los profesionales más que de los pacientes. Cada enfoque puede tener componentes significativos en relación con individuos específicos, pero ¿cómo sabrá un terapeuta cuál enfoque aplicar en quién? La evidencia ciertamente no nos dice cuál es la elección.

Para que avance este campo, debemos hacer más que hablar acerca de la eficacia general de una categoría heterogénea de enfoque, como la PDT en relación con un grupo heterogéneo de pacientes, como los que experimentan depresión. Ha habido algunos intentos de equiparar las presentaciones concretas con técnicas de PDT específicas (por ejemplo, trabajar en la depresión introyectiva frente a la anaclítica) (209-211). Sin embargo, se puede lograr considerablemente más mediante la experi-

mentación "lúdica", probablemente impulsada por los avances en la biociencia y la psiquiatría computacional.

## Agradecimientos

El autor agradece el financiamiento del Instituto Nacional para la Investigación de la Salud (beca para investigador principal NF-51-0514-10157). Desea agradecer al Dr. E. Allison, T. Gardner y al Dr. A. Higgitt por su ayuda con el análisis de la bibliografía y la elaboración del manuscrito, y al Dr. P. Luyten por sus comentarios útiles.

## Bibliografía

1. Weisz JR, Kazdin AE (eds). Evidence-based psychotherapies for children and adolescents, 2nd ed. New York: Guilford Press, 2010.
2. Clark DM. Implementing NICE guidelines for the psychological treatment of depression and anxiety disorders: the IAPT experience. *Int Rev Psychiatry* 2011;23:318-27.
3. Layard R, Clark D. Thrive: the power of evidence-based psychological therapies. London: Allen Lane, 2014.
4. Holmes EA, Craske MG, Graybiel AM. Psychological treatments: a call for mental-health science. *Nature* 2014;511:287-9.
5. Beck JG, Castonguay LG, Chronis-Tuscano A et al. Principles for training in evidence-based psychology: recommendations for the graduate curricula in clinical psychology. *Clin Psychol Sci Pract* 2014;21:410-24.
6. Stratton P. Formulating research questions that are relevant to psychotherapy. *Ment Health Learning Disabilities Res Practice* 2007;4:83097.
7. Cartwright N, Munro E. The limitations of randomized controlled trials in predicting effectiveness. *J Eval Clin Pract* 2010;16:260-6.
8. Borduin CM, Mann BJ, Cone LT et al. Multisystemic treatment of serious juvenile offenders: long-term prevention of criminality and violence. *J Consult Clin Psychol* 1995;63:569-78.
9. Henggeler SW, Melton GB, Smith LA. Family preservation using multisystemic therapy: an effective alternative to incarcerating serious juvenile offenders. *J Consult Clin Psychol* 1992;60:953-61.
10. Henggeler SW, Melton GB, Brondino MJ et al. Multisystemic therapy with violent and chronic juvenile offenders and their families: the role of treatment fidelity in successful dissemination. *J Consult Clin Psychol* 1997;65:821-33.
11. Henggeler SW, Pickrel SG, Brondino MJ. Multisystemic treatment of substance-abusing and dependent delinquents: outcomes, treatment fidelity, and transportability. *Ment Health Serv Res* 1999;1:171-84.
12. Henggeler SW, Halliday-Boykins CA, Cunningham PB et al. Juvenile drug court: enhancing outcomes by integrating evidence-based treatments. *J Consult Clin Psychol* 2006;74:42-54.
13. Ogden T, Hagen KA. Multisystemic treatment of serious behaviour problems in youth: sustainability of effectiveness two years after intake. *Child Adolesc Ment Health* 2006;11:142-9.
14. Rowland MD, Halliday-Boykins CA, Henggeler SW et al. A randomized trial of multisystemic therapy with Hawaii's Felix Class Youths. *J Emot Behav Disord* 2005;13:13-23.
15. Timmons-Mitchell J, Bender MB, Kishna MA et al. An independent effectiveness trial of multisystemic therapy with juvenile justice youth. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2006;35:227-36.
16. Borduin CM, Schaeffer CM, Heiblum N. A randomized clinical trial of multisystemic therapy with juvenile sexual offenders: effects on youth social ecology and criminal activity. *J Consult Clin Psychol* 2009;77:26-37.

17. Schoenwald SK, Chapman JE, Sheidow AJ et al. Long-term youth criminal outcomes in MST transport: the impact of therapist adherence and organizational climate and structure. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2009;38:91-105.
18. Butler S, Baruch G, Hickey N et al. A randomized controlled trial of multisystemic therapy and a statutory therapeutic intervention for young offenders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011; 50:1220-35.e2.
19. National Institute for Health and Clinical Excellence. Antisocial personality disorder: treatment, management and prevention. London: The British Psychological Society and the Royal College of Psychiatrists, 2010.
20. Fonagy P, Cottrell D, Phillips J et al. What works for whom? A critical review of treatments for children and adolescents. 2nd ed. New York: Guilford Press, 2014.
21. Kazdin AE. Understanding how and why psychotherapy leads to change. *Psychother Res* 2009;19:418-28.
22. Mill JS. On the definition of political economy and on the method of philosophical investigation in that science. Reprinted in *Collected Works of John Stuart Mill*, Vol. IV. Toronto: University of Toronto Press, 1836/1967.
23. Mellor-Clark J, Cross S, Macdonald J et al. Leading horses to water: lessons from a decade of helping psychological therapy services use routine outcome measurement to improve practice. *Adm Policy Ment Health* (in press).
24. Fisher B, Wolmark N, Redmond C et al. Findings from NSABP Protocol No. B-04: comparison of radical mastectomy with alternative treatments. II. The clinical and biologic significance of medial-central breast cancers. *Cancer* 1981;48:1863-72.
25. Huhn M, Tardy M, Spineli LM et al. Efficacy of pharmacotherapy and psychotherapy for adult psychiatric disorders: a systematic overview of meta-analyses. *JAMA Psychiatry* 2014;71:706-15.
26. Correll CU, Carbon M. Efficacy of pharmacologic and psychotherapeutic interventions in psychiatry: to talk or to prescribe: is that the question? *JAMA Psychiatry* 2014;71:624-6.
27. Hennekens CH, Demets D. The need for large-scale randomized evidence without undue emphasis on small trials, meta-analyses, or subgroup analyses. *JAMA* 2009;302:2361-2.
28. Barker LE, Luman ET, McCauley MM et al. Assessing equivalence: an alternative to the use of difference tests for measuring disparities in vaccination coverage. *Am J Epidemiol* 2002;156:1056-61.
29. Walker E, Nowacki AS. Understanding equivalence and noninferiority testing. *J Gen Intern Med* 2011;26:192-6.
30. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd ed. Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates, 1988.
31. Barber JP, Muran JC, McCarthy KS et al. Research on dynamic therapies. In: Lambert M (ed). *Bergin and Garfield's handbook of psychotherapy and behavior change*. New York: Wiley, 2013:443-94.
32. Fonagy P, Target M. Psychodynamic treatments. In: Rutter M, Bishop D, Pine D et al (eds). *Rutter's child and adolescent psychiatry*. 5th ed. Oxford: Blackwell, 2008:1079-91.
33. McCullough JP, Jr. Treatment for chronic depression using Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP). *J Clin Psychol* 2003;59:833-46.
34. Ryle A, Kerr IB. *Introducing cognitive analytic therapy: principles and practice*. Chichester: Wiley, 2002.
35. Weissman MM, Markowitz JC, Klerman GL. *Clinician's quick guide to interpersonal psychotherapy*. New York: Oxford University Press, 2007.
36. Safran JD. The relational turn, the therapeutic alliance, and psychotherapy research: strange bedfellows or postmodern marriage? *Contemporary Psychoanalysis* 2003;39:449-75.
37. Luborsky L. *Principles of psychoanalytic psychotherapy: a manual for supportive-expressive (SE) treatment*. New York: Basic Books, 1984.
38. Seybert C, Erhardt I, Levy R et al. Manualized treatments for psychodynamic psychotherapy research. In: Levy RA, Ablon JS, Kaechele H (eds). *Psychodynamic psychotherapy research: practice based evidence and evidence based practice*. New York: Humana Press, 2011:395-402.
39. Leichsenring F, Kruse J, Rabung S. Efficacy of psychodynamic psychotherapy in specific mental disorders: an update. In: Luyten P, Mayes L, Fonagy P et al (eds). *Handbook of contemporary psychodynamic approaches to psychopathology*. New York: Guilford (in press).
40. Roth A, Fonagy P. *What works for whom? A critical review of psychotherapy research*, 2nd ed. New York: Guilford Press, 2005.
41. Carrington CH. *A comparison of cognitive and analytically oriented brief treatment approaches to depression in black women*. Doctoral dissertation, University of Maryland, 1979.
42. Maina G, Fornier F, Bogetto F. Randomized controlled trial comparing brief dynamic and supportive therapy with waiting list condition in minor depressive disorders. *Psychother Psychosom* 2005;74:43-50.
43. Lopez D, Cuevas P, Gomez A et al. Psicoterapia focalizada en la transferencia para el trastorno limite de la personalidad. Un estudio con pacientes femeninas. *Salud Ment* 2004;27:44-54.
44. McLean PD, Hakstian AR. Clinical depression: comparative efficacy of outpatient treatments. *J Consult Clin Psychol* 1979;47: 818-36.
45. Barber JP, Barrett MS, Gallop R et al. Short-term dynamic psychotherapy versus pharmacotherapy for major depressive disorder: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2012;73:66-73.
46. Zilcha-Mano S, Dinger U, McCarthy KS et al. Changes in well-being and quality of life in a randomized trial comparing dynamic psychotherapy and pharmacotherapy for major depressive disorder. *J Affect Disord* 2014;152-154:538-42.
47. Vitriol VG, Ballesteros ST, Florenzano RU et al. Evaluation of an outpatient intervention for women with severe depression and a history of childhood trauma. *Psychiatr Serv* 2009;60:936-42.
48. Simpson S, Corney R, Fitzgerald P et al. A randomized controlled trial to evaluate the effectiveness and cost-effectiveness of psychodynamic counselling for general practice patients with chronic depression. *Psychol Med* 2003;33:229-39.
49. Cooper PJ, Murray L, Wilson A et al. Controlled trial of the short- and long-term effect of psychological treatment of postpartum depression. I. Impact on maternal mood. *Br J Psychiatry* 2003; 182:412-9.
50. Gibbons MB, Thompson SM, Scott K et al. Supportive-expressive dynamic psychotherapy in the community mental health system: a pilot effectiveness trial for the treatment of depression. *Psychotherapy* 2012;49:303-16.
51. Bastos AG, Guimaraes LS, Trentini CM. The efficacy of longterm psychodynamic psychotherapy, fluoxetine and their combination in the outpatient treatment of depression. *Psychother Res* 2014; 21:1-13.
52. Wampold BE, Mondin GW, Moody M et al. A meta-analysis of outcome studies comparing bona fide therapies: empirically, 'All must have prizes'. *Psychol Bull* 1997;122:203-15.
53. Beutel ME, Weissflog G, Leuteritz K et al. Efficacy of short-term psychodynamic psychotherapy (STPP) with depressed breast cancer patients: results of a randomized controlled multicenter trial. *Ann Oncol* 2014;25:378-84.
54. Bressi C, Porcellana M, Marinaccio PM et al. Short-term psychodynamic psychotherapy versus treatment as usual for depressive and anxiety disorders: a randomized clinical trial of efficacy. *J Nerv Ment Dis* 2010;198:647-52.
55. Xie CL, Wang XD, Chen J et al. A systematic review and meta-analysis of cognitive behavioral and psychodynamic therapy for depression in Parkinson's disease patients. *Neurol Sci* (in press).

56. de Jonghe F, Kool S, van Aalst G et al. Combining psychotherapy and antidepressants in the treatment of depression. *J Affect Disord* 2001;64:217-29.
57. Molenaar PJ, Dekker J, Van R et al. Does adding psychotherapy to pharmacotherapy improve social functioning in the treatment of outpatient depression? *Depress Anxiety* 2007;24:553-62.
58. Burnand Y, Andreoli A, Kolatte E et al. Psychodynamic psychotherapy and clomipramine in the treatment of major depression. *Psychiatr Serv* 2002;53:585-90.
59. Dekker J, Molenaar PJ, Kool S et al. Dose-effect relations in time-limited combined psycho-pharmacological treatment for depression. *Psychol Med* 2005;35:47-58.
60. de Jonghe F, Hendrikson M, van Alst E et al. Psychotherapy alone and combined with pharmacotherapy in the treatment of depression. *Br J Psychiatry* 2004;185:37-45.
61. de Maat S, Dekker J, Schoevers R et al. Short psychodynamic supportive psychotherapy, antidepressants, and their combination in the treatment of major depression: a mega-analysis based on three randomized clinical trials. *Depress Anxiety* 2008;25:565-74.
62. Kool S, Dekker J, Duijsens IJ et al. Efficacy of combined therapy and pharmacotherapy for depressed patients with or without personality disorders. *Harv Rev Psychiatry* 2003;11:133-41.
63. Abbass A, Town J, Driessen E. The efficacy of short-term psychodynamic psychotherapy for depressive disorders with comorbid personality disorder. *Psychiatry* 2011;74:58-71.
64. Nemeroff CB, Heim CM, Thase ME et al. Differential responses to psychotherapy versus pharmacotherapy in patients with chronic forms of major depression and childhood trauma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:14293-6.
65. Maina G, Rosso G, Bogetto F. Brief dynamic therapy combined with pharmacotherapy in the treatment of major depressive disorder: long-term results. *J Affect Disord* 2009;114:200-7.
66. Rosso G, Martini B, Maina G. Brief dynamic therapy and depression severity: a single-blind, randomized study. *J Affect Disord* 2013;147:101-6.
67. Salminen JK, Karlsson H, Hietala J et al. Short-term psychodynamic psychotherapy and fluoxetine in major depressive disorder: a randomized comparative study. *Psychother Psychosom* 2008;77: 351-7.
68. Bloch M, Meiboom H, Lorberblatt M et al. The effect of sertraline add-on to brief dynamic psychotherapy for the treatment of postpartum depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2012;73:235-41.
69. Raue PJ, Schulberg HC, Heo M et al. Patients' depression treatment preferences and initiation, adherence, and outcome: a randomized primary care study. *Psychiatr Serv* 2009;60:337-43.
70. Spielmans GI, Berman MI, Usitalo AN. Psychotherapy versus second-generation antidepressants in the treatment of depression: a meta-analysis. *J Nerv Ment Dis* 2011;199:142-9.
71. Driessen E, Van HL, Schoevers RA et al. Cognitive behavioral therapy versus short psychodynamic supportive psychotherapy in the outpatient treatment of depression: a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry* 2007;7:58.
72. Driessen E, Van HL, Don FJ et al. The efficacy of cognitive-behavioral therapy and psychodynamic therapy in the outpatient treatment of major depression: a randomized clinical trial. *Am J Psychiatry* 2013;170:1041-50.
73. Driessen E, Van Henricus L, Peen J et al. Therapist-rated outcomes in a randomized clinical trial comparing cognitive behavioral therapy and psychodynamic therapy for major depression. *J Affect Disord* 2015;170:112-8.
74. Watzke B, Ruddle H, Jurgensen R et al. Effectiveness of systematic treatment selection for psychodynamic and cognitive-behavioural therapy: randomised controlled trial in routine mental healthcare. *Br J Psychiatry* 2010;197:96-105.
75. Watzke B, Ruddle H, Jurgensen R et al. Longer term outcome of cognitive-behavioural and psychodynamic psychotherapy in routine mental health care: randomised controlled trial. *Behav Res Ther* 2012;50:580-7.
76. Barkham M, Rees A, Shapiro DA et al. Outcomes of timelimited psychotherapy in applied settings: replicating the Second Sheffield Psychotherapy Project. *J Consult Clin Psychol* 1996;64: 1079-85.
77. Shapiro DA, Barkham M, Rees A et al. Effects of treatment duration and severity of depression on the effectiveness of cognitive-behavioral and psychodynamic-interpersonal psychotherapy. *J Consult Clin Psychol* 1994;62:522-34.
78. Gallagher-Thompson D, Steffen AM. Comparative effects of cognitive-behavioral and brief psychodynamic psychotherapies for depressed family caregivers. *J Consult Clin Psychol* 1994;62:543-9.
79. Thompson LW, Gallagher D, Breckenridge JS. Comparative effectiveness of psychotherapies for depressed elders. *J Consult Clin Psychol* 1987;55:385-90.
80. Gallagher DE, Thompson LW. Treatment of major depressive disorder in older adult outpatients with brief psychotherapies. *Psychotherapy: Theory, Research and Practice* 1982;19:482-90.
81. LaPointe KA, Rimm DC. Cognitive, assertive, and insight-oriented group therapies in the treatment of reactive depression in women. *Psychotherapy: Theory, Research and Practice* 1980;17: 312-21.
82. Thompson LW, Gallagher DE. Efficacy of psychotherapy in the treatment of late-life depression. *Adv Behav Res Ther* 1984;6: 127-39.
83. Knekt P, Lindfors O, Laaksonen MA et al. Effectiveness of short-term and long-term psychotherapy on work ability and functional capacity – a randomized clinical trial on depressive and anxiety disorders. *J Affect Disord* 2008;107:95-106.
84. Johansson R, Ekbladh S, Hebert A et al. Psychodynamic guided self-help for adult depression through the internet: a randomised controlled trial. *PLoS One* 2012;7:e38021.
85. Johansson R, Bjorklund M, Hornborg C et al. Affect-focused psychodynamic psychotherapy for depression and anxiety through the Internet: a randomized controlled trial. *Peer J* 2013;1:e102.
86. Knekt P, Laaksonen MA, Raitasalo R et al. Changes in lifestyle for psychiatric patients three years after the start of short- and long-term psychodynamic psychotherapy and solution-focused therapy. *Eur Psychiatry* 2010;25:1-7.
87. Knekt P, Lindfors O, Laaksonen MA. Review: long term psychodynamic psychotherapy improves outcomes in people with complex mental disorders. *Evid Based Ment Health* 2009;12:56.
88. Knekt P, Lindfors O, Harkanen T et al. Randomized trial on the effectiveness of long- and short-term psychodynamic psychotherapy and solution-focused therapy on psychiatric symptoms during a 3-year follow-up. *Psychol Med* 2008;38:689-703.
89. Knekt P, Lindfors O, Laaksonen MA et al. Quasi-experimental study on the effectiveness of psychoanalysis, long-term and short-term psychotherapy on psychiatric symptoms, work ability and functional capacity during a 5-year follow-up. *J Affect Disord* 2011;132:37-47.
90. Huber D, Henrich G, Clarkin J et al. Psychoanalytic versus psychodynamic therapy for depression: a three-year follow-up study. *Psychiatry* 2013;76:132-49.
91. Huber D, Zimmermann J, Henrich G et al. Comparison of cognitive-behaviour therapy with psychoanalytic and psychodynamic therapy for depressed patients – a three-year follow-up study. *Z Psychosom Med Psychother* 2012;58:299-316.
92. Fonagy P, Rost F, Carlyle J et al. Randomized controlled trial of long-term psychoanalytic psychotherapy for chronic "treatment-resistant/ treatment-refractory" depression: the Tavistock Adult Depression Study (TADS). Submitted for publication.
93. Abbass A, Driessen E. The efficacy of short-term psychodynamic psychotherapy for depression: a summary of recent findings. *Acta Psychiatr Scand* 2010;121:398.
94. Driessen E, Cuijpers P, de Maat SCM et al. The efficacy of short-term psychodynamic psychotherapy for depression: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2010;30:25-36.

95. Barth J, Munder T, Gerger H et al. Comparative efficacy of seven psychotherapeutic interventions for patients with depression: a network meta-analysis. *PLoS Med* 2013;10:e1001454.
96. Cuijpers P, van Straten A, Andersson G et al. Psychotherapy for depression in adults: a meta-analysis of comparative outcome studies. *J Consult Clin Psychol* 2008;76:909-22.
97. Somers JM, Goldner EM, Waraich P et al. Prevalence and incidence studies of anxiety disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry* 2006;51:100-13.
98. Alstrom JE, Nordlund CL, Persson G et al. Effects of four treatment methods on agoraphobic women not suitable for insight-oriented psychotherapy. *Acta Psychiatr Scand* 1984;70:1-17.
99. Alstrom JE, Nordlund CL, Persson G et al. Effects of four treatment methods on social phobic patients not suitable for insight-oriented psychotherapy. *Acta Psychiatr Scand* 1984;70:97-110.
100. Leichsenring F, Salzer S, Beutel ME et al. Psychodynamic therapy and cognitive-behavioral therapy in social anxiety disorder: a multicenter randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 2013;170:759-67.
101. Knijnik DZ, Kapczinski F, Chachamovich E et al. Psychodynamic group treatment for generalized social phobia. *Rev Bras Psiquiatr* 2004;26:77-81.
102. Bogels SM, Wijts P, Oort FJ et al. Psychodynamic psychotherapy versus cognitive behavior therapy for social anxiety disorder: an efficacy and partial effectiveness trial. *Depress Anxiety* 2014;31:363-73.
103. Knijnik DZ, Blanco C, Salum GA et al. A pilot study of clonazepam versus psychodynamic group therapy plus clonazepam in the treatment of generalized social anxiety disorder. *Eur Psychiatry* 2008;23:567-74.
104. Knijnik DZ, Salum GA, Jr., Blanco C et al. Defense style changes with the addition of psychodynamic group therapy to clonazepam in social anxiety disorder. *J Nerv Ment Dis* 2009;197:547-51.
105. Leichsenring F, Salzer S, Beutel ME et al. Long-term outcome of psychodynamic therapy and cognitive-behavioral therapy in social anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2014;171:1074-82.
106. Egger N, Konnopka A, Beutel ME et al. Short-term cost-effectiveness of psychodynamic therapy and cognitive-behavioral therapy in social anxiety disorder: results from the SOPHO-NET trial. *J Affect Disord* 2015;180:21-8.
107. Andersson G, Paxling B, Roch-Norlund P et al. Internet-based psychodynamic versus cognitive behavioral guided self-help for generalized anxiety disorder: a randomized controlled trial. *Psychother Psychosom* 2012;81:344-55.
108. Durham RC, Murphy T, Allan T et al. Cognitive therapy, analytic psychotherapy and anxiety management training for generalized anxiety disorder. *Br J Psychiatry* 1994;165:315-23.
109. Crits-Christoph P, Connolly Gibbons J, Schamberger M et al. Interpersonal problems and the outcome of interpersonally oriented psychodynamic treatment of GAD. *Psychotherapy: Theory, Research, Practice, Training* 2005;42:211-24.
110. Leichsenring F, Salzer S, Jaeger U et al. Short-term psychodynamic psychotherapy and cognitive-behavioral therapy in generalized anxiety disorder: a randomized, controlled trial. *Am J Psychiatry* 2009;166:875-81.
111. Milrod B, Leon AC, Busch F et al. A randomized controlled clinical trial of psychoanalytic psychotherapy for panic disorder. *Am J Psychiatry* 2007;164:265-72.
112. Milrod BL, Leon AC, Barber JP et al. Do comorbid personality disorders moderate panic-focused psychotherapy? An exploratory examination of the American Psychiatric Association practice guideline. *J Clin Psychiatry* 2007;68:885-91.
113. Beutel ME, Scheurich V, Knebel A et al. Implementing panic-focused psychodynamic psychotherapy into clinical practice. *Can J Psychiatry* 2013;58:326-34.
114. Ponniah K, Magiati I, Hollon SD. An update on the efficacy of psychological therapies in the treatment of obsessive-compulsive disorder in adults. *J Obsessive Compuls Relat Disord* 2013;2:207-18.
115. Maina G, Rosso G, Rigardetto S et al. No effect of adding brief dynamic therapy to pharmacotherapy in the treatment of obsessive-compulsive disorder with concurrent major depression. *Psychother Psychosom* 2010;79:295-302.
116. Brom D, Kleber RJ, Defares PB. Brief psychotherapy for posttraumatic stress disorders. *J Consult Clin Psychol* 1989;57:607-12.
117. Gillies D, Taylor F, Gray C et al. Psychological therapies for the treatment of post-traumatic stress disorder in children and adolescents. *Evid Based Child Health* 2013;8:1004-116.
118. Ponniah K, Hollon SD. Empirically supported psychological treatments for adult acute stress disorder and posttraumatic stress disorder: a review. *Depress Anxiety* 2009;26:1086-109.
119. Gerger H, Munder T, Gempferli A et al. Integrating fragmented evidence by network meta-analysis: relative effectiveness of psychological interventions for adults with post-traumatic stress disorder. *Psychol Med* 2014;44:3151-64.
120. Schottenbauer MA, Glass CR, Arnkoff DB et al. Contributions of psychodynamic approaches to treatment of PTSD and trauma: a review of the empirical treatment and psychopathology literature. *Psychiatry* 2008;71:13-34.
121. Keefe JR, McCarthy KS, Dinger U et al. A meta-analytic review of psychodynamic therapies for anxiety disorders. *Clin Psychol Rev* 2014;34:309-23.
122. Tolin DF. Is cognitive-behavioral therapy more effective than other therapies? A meta-analytic review. *Clin Psychol Rev* 2010;30:710-20.
123. Tolin DF. Beating a dead dodo bird: looking at signal vs. noise in cognitive-behavioral therapy for anxiety disorders. *Clin Psychol Sci Pract* 2014;21:351-62.
124. Bachar E, Latzer Y, Kreitler S et al. Empirical comparison of two psychological therapies. Self psychology and cognitive orientation in the treatment of anorexia and bulimia. *J Psychother Pract Res* 1999;8:115-28.
125. Fairburn CG, Kirk J, O'Connor M et al. A comparison of two psychological treatments for bulimia nervosa. *Behav Res Ther* 1986;24:629-43.
126. Garner DM, Rockert W, Davis R et al. Comparison of cognitive-behavioral and supportive-expressive therapy for bulimia nervosa. *Am J Psychiatry* 1993;150:37-46.
127. Tasca GA, Ritchie K, Conrad G et al. Attachment scales predict outcome in a randomized controlled trial of two group therapies for binge eating disorder: an aptitude by treatment interaction. *Psychother Res* 2006;16:106-21.
128. Poulsen S, Lunn S, Daniel SI et al. A randomized controlled trial of psychoanalytic psychotherapy or cognitive-behavioral therapy for bulimia nervosa. *Am J Psychiatry* 2014;171:109-16.
129. Lunn S, Poulsen S. Psychoanalytic psychotherapy for bulimia nervosa: a manualized approach. *Psychoanal Psychother* 2012;26:48-64.
130. Poulsen S, Lunn S. Response to Tasca et al. *Am J Psychiatry* 2014;171:584.
131. Dare C, Eisler I, Russell G et al. Psychological therapies for adults with anorexia nervosa: randomised controlled trial of outpatient treatments. *Br J Psychiatry* 2001;178:216-21.
132. Wild B, Friederich HC, Gross G et al. The ANTOP study: focal psychodynamic psychotherapy, cognitive-behavioural therapy, and treatment-as-usual in outpatients with anorexia nervosa – a randomized controlled trial. *Trials* 2009;10:23.
133. Zipfel S, Wild B, Gross G et al. Focal psychodynamic therapy, cognitive behaviour therapy, and optimised treatment as usual in outpatients with anorexia nervosa (ANTOP study): randomised controlled trial. *Lancet* 2014;383:127-37.

134. McIntosh VV, Jordan J, Carter FA et al. Three psychotherapies for anorexia nervosa: a randomized, controlled trial. *Am J Psychiatry* 2005;162:741-7.
135. Bulik CM. The challenges of treating anorexia nervosa. *Lancet* 2014;383:105-6.
136. Robin AL, Siegel PT, Moye A. Family versus individual therapy for anorexia: impact on family conflict. *Int J Eat Disord* 1995;17:313-22.
137. Robin AL, Siegel PT, Moye AW et al. A controlled comparison of family versus individual therapy for adolescents with anorexia nervosa. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:1482-9.
138. Crisp AH, Norton KRW, Gowers SG et al. A controlled study of the effect of therapies aimed at adolescent and family psychopathology in anorexia nervosa. *Br J Psychiatry* 1991;159:325-33.
139. Eisler I, Dare C, Russell GF et al. Family and individual therapy in anorexia nervosa. A 5-year follow-up. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:1025-30.
140. Lock J, Le Grange D, Agras S et al. Randomized clinical trial comparing family-based treatment with adolescent-focused individual therapy for adolescents with anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:1025-32.
141. Svedlund J, Sjodin I, Ottosson JO et al. Controlled study of psychotherapy in irritable bowel syndrome. *Lancet* 1983;2:589-92.
142. Guthrie E, Creed F, Dawson D et al. A randomised controlled trial of psychotherapy in patients with refractory irritable bowel syndrome. *Br J Psychiatry* 1993;163:315-21.
143. Creed F, Fernandes L, Guthrie E et al. The cost-effectiveness of psychotherapy and paroxetine for severe irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2003;124:303-17.
144. Hamilton J, Guthrie E, Creed F et al. A randomized controlled trial of psychotherapy in patients with chronic functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2000;119:661-9.
145. Faramarzi M, Azadfallah P, Book HE et al. A randomized controlled trial of brief psychoanalytic psychotherapy in patients with functional dyspepsia. *Asian J Psychiatry* 2013;6:228-34.
146. Sattel H, Lahmann C, Gundel H et al. Brief psychodynamic interpersonal psychotherapy for patients with multisomatoform disorder: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2012;200:60-7.
147. Monsen K, Monsen JT. Chronic pain and psychodynamic body therapy: a controlled outcome study. *Psychotherapy* 2000;37:257-69.
148. Scheidt CE, Waller E, Endorf K et al. Is brief psychodynamic psychotherapy in primary fibromyalgia syndrome with concurrent depression an effective treatment? A randomized controlled trial. *Gen Hosp Psychiatry* 2013;35:160-7.
149. Luyten P, Abbas A. What is the evidence for specific factors in the psychotherapeutic treatment of fibromyalgia? Comment on "Is brief psychodynamic psychotherapy in primary fibromyalgia syndrome with concurrent depression an effective treatment? A randomized controlled trial". *Gen Hosp Psychiatry* 2013;35:675-6.
150. Schaefer R, Kaufmann C, Wild B et al. Specific collaborative group intervention for patients with medically unexplained symptoms in general practice: a cluster randomized controlled trial. *Psychother Psychosom* 2013;82:106-19.
151. Abbas A, Kisely S, Rasic D et al. Long-term healthcare cost reduction with intensive short-term dynamic psychotherapy in a tertiary psychiatric service. *J Psychiatr Res* 2015;64:114-20.
152. Abbas A, Kisely S, Kroenke K. Short-term psychodynamic psychotherapy for somatic disorders. Systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Psychother Psychosom* 2009;78:265-74.
153. Woody GE, Luborsky L, McLellan AT et al. Psychotherapy for opiate addicts. Does it help? *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:639-45.
154. Woody GE, McLellan AT, Luborsky L et al. Twelve-month follow-up of psychotherapy for opiate dependence. *Am J Psychiatry* 1987;144:590-6.
155. Luborsky L, McLellan AT, Woody GE et al. Therapist success and its determinants. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:602-11.
156. Woody G, McLellan AT, Luborsky L et al. Psychiatric severity as a predictor of benefits from psychotherapy: The Veterans Administration - Penn Study. *Am J Psychiatry* 1984;141:1172-7.
157. Woody GE, McLellan AT, Luborsky L et al. Psychotherapy in community methadone programs: a validation study. *Am J Psychiatry* 1995;152:1302-8.
158. Crits-Christoph P, Siqueland L, Blaine J et al. Psychosocial treatments for cocaine dependence: National Institute on Drug Abuse Collaborative Cocaine Treatment Study. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:493-502.
159. Crits-Christoph P, Siqueland L, McCalmont E et al. Impact of psychosocial treatments on associated problems of cocaine-dependent patients. *J Consult Clin Psychol* 2001;69:825-30.
160. Malmberg L, Fenton M. Individual psychodynamic psychotherapy and psychoanalysis for schizophrenia and severe mental illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD001360.
161. Gottdiener WH, Haslam N. The benefits of individual psychotherapy for people diagnosed with schizophrenia: a meta-analytic review. *Ethical Hum Sci Services* 2002;4:163-87.
162. Rosenbaum B, Valbak K, Harder S et al. The Danish National Schizophrenia Project: prospective, comparative longitudinal treatment study of first-episode psychosis. *Br J Psychiatry* 2005;186:394-9.
163. Rosenbaum B, Harder S, Knudsen P et al. Supportive psychodynamic psychotherapy versus treatment as usual for first-episode psychosis: two-year outcome. *Psychiatry* 2012;75:331-41.
164. Harder S, Koester A, Valbak K et al. Five-year follow-up of supportive psychodynamic psychotherapy in first-episode psychosis: long-term outcome in social functioning. *Psychiatry* 2014; 77:155-68.
165. Montag C, Haase L, Seidel D et al. A pilot RCT of psychodynamic group art therapy for patients in acute psychotic episodes: feasibility, impact on symptoms and mentalising capacity. *PLoS One* 2014;9:e112348.
166. Abbas A, Sheldon A, Gyra J et al. Intensive short-term dynamic psychotherapy for DSM-IV personality disorders: a randomized controlled trial. *J Nerv Ment Dis* 2008;196:211-6.
167. Winston A, Laikin M, Pollack J et al. Short-term psychotherapy of personality disorders. *Am J Psychiatry* 1994;151:190-4.
168. Emmelkamp PM, Benner A, Kuipers A et al. Comparison of brief dynamic and cognitive-behavioural therapies in avoidant personality disorder. *Br J Psychiatry* 2006;189:60-4.
169. Gregory RJ, DeLucia-Deranja E, Mogle JA. Dynamic deconstructive psychotherapy versus optimized community care for borderline personality disorder co-occurring with alcohol use disorders: a 30-month follow-up. *J Nerv Ment Dis* 2010;198:292-8.
170. Gregory RJ, Chlebowski S, Kang D et al. A controlled trial of psychodynamic psychotherapy for co-occurring borderline personality disorder and alcohol use disorder. *Psychotherapy* 2008;45:28-41.
171. Amianto F, Ferrero A, Piero A et al. Supervised team management, with or without structured psychotherapy, in heavy users of a mental health service with borderline personality disorder: a two-year follow-up preliminary randomized study. *BMC Psychiatry* 2011;11:181.
172. Reneses B, Galian M, Serrano R et al. A new time limited psychotherapy for BPD: preliminary results of a randomized and controlled trial. *Actas Esp Psiquiatr* 2013;41:139-48.
173. Bateman AW, Fonagy P. Psychotherapy for severe personality disorder. Article did not do justice to available research data. *BMJ* 1999;319:709-10.

174. Doering S, Horz S, Rentrop M et al. Transference-focused psychotherapy v. treatment by community psychotherapists for borderline personality disorder: 175. Hellerstein DJ, Rosenthal RN, Pinsky H et al. A randomized prospective study comparing supportive and dynamic therapies. Outcome and alliance. *J Psychother Pract Res* 1998;7:261-71.
176. Vinnars B, Barber JP, Noren K et al. Manualized supportive-expressive psychotherapy versus nonmanualized community-delivered psychodynamic therapy for patients with personality disorders: bridging efficacy and effectiveness. *Am J Psychiatry* 2005;162:1933-40.
177. Svartberg M, Stiles TC, Seltzer MH. Randomized, controlled trial of the effectiveness of short-term dynamic psychotherapy and cognitive therapy for cluster C personality disorders. *Am J Psychiatry* 2004;161:810-7.
178. Muran JC, Samstag LW, Safran J et al. Evaluating an alliance-focused treatment for personality disorders. *Psychotherapy: Theory, Research, Practice, Training* 2005;42:532-45.
179. Clarkin J, Levy KN, Lenzenweger MF et al. Evaluating three treatments for borderline personality disorder: a multiwave study. *Am J Psychiatry* 2007;164:922-8.
180. Levy KN, Meehan KB, Kelly KM et al. Change in attachment patterns and reflective function in a randomized control trial of transference-focused psychotherapy for borderline personality disorder. *J Consult Clin Psychol* 2006;74:1027-40.
181. Bateman AW, Fonagy P. Randomized controlled trial of outpatient mentalization-based treatment versus structured clinical management for borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2009;166:1355-64.
182. Bateman A, Fonagy P. Impact of clinical severity on outcomes of mentalization-based treatment for borderline personality disorder. *Br J Psychiatry* 2013;203:221-7.
183. Jørgensen CR, Freund C, Boye R et al. Outcome of mentalization-based and supportive psychotherapy in patients with borderline personality disorder: a randomized trial. *Acta Psychiatr Scand* 2013;127:305-17.
184. Jørgensen CR, Bøye R, Andersen D et al. Eighteen months post-treatment naturalistic follow-up study of mentalization-based therapy and supportive group treatment of borderline personality disorder: clinical outcomes and functioning. *Nord Psychol* 2014;66:254-73.
185. Giesen-Bloo J, van Dyck R, Spinhoven P et al. Outpatient psychotherapy for borderline personality disorder: randomized trial of schema-focused therapy vs transference-focused psychotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:649-58.
186. Kvarstein EH, Pedersen G, Urnes O et al. Changing from a traditional psychodynamic treatment programme to mentalization-based treatment for patients with borderline personality disorder – does it make a difference? *Psychol Psychother* 2015; 88:71-86.
187. Gunderson J, Links PL. *Handbook of good psychiatric management (GPM) for borderline patients*. Washington: American Psychiatric Press, 2014.
188. McMain SF, Links PS, Gnam WH et al. A randomized trial of dialectical behavior therapy versus general psychiatric management for borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2009; 166:1365-74.
189. McMain SF, Guimond T, Streiner DL et al. Dialectical behavior therapy compared with general psychiatric management for borderline personality disorder: clinical outcomes and functioning over a 2-year follow-up. *Am J Psychiatry* 2012;169:650-61.
190. Leichsenring F, Abbass A, Luyten P et al. The emerging evidence for long-term psychodynamic therapy. *Psychodyn Psychiatry* 2013;41:361-84.
191. Leichsenring F, Rabung S. Long-term psychodynamic psychotherapy in complex mental disorders: update of a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2011;199:15-22.
192. Guthrie E, Moorey J, Margison F. Cost-effectiveness of brief psychodynamic-interpersonal therapy in high utilizers of psychiatric services. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:519-26.
193. Muran JC, Safran JD. A relational approach to psychotherapy. In: Magnavita JJ (ed). *Comprehensive handbook of psychotherapy: psychodynamic/object relations*. Chichester: Wiley, 2002: 253-81.
194. Clarkin JF, Levy KN, Lenzenweger MF et al. The Personality Disorders Institute/Borderline Personality Disorder Research Foundation randomized control trial for borderline personality disorder: rationale, methods, and patient characteristics. *J Pers Disord* 2004;18:52-72.
195. Pollack J, Flegenheimer W, Winston A. Brief adaptive psychotherapy. In: Crits-Christoph P, Barber J (eds). *Handbook of short-term dynamic psychotherapy*. New York: Basic Books, 1991:199-219.
196. Bateman AW, Gunderson J, Mulder R. Treatment of personality disorder. *Lancet* 2015;385:735-43.
197. Bhar SS, Thombs BD, Pignotti M et al. Is longer-term psychodynamic psychotherapy more effective than shorter-term therapies? Review and critique of the evidence. *Psychother Psychosom* 2010;79:208-16.
198. Smit Y, Huibers MJ, Ioannidis JP et al. The effectiveness of long-term psychoanalytic psychotherapy – a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Psychol Rev* 2012;32:81-92.
199. Levy KN, Ehrenthal JC, Yeomans FE et al. The efficacy of psychotherapy: focus on psychodynamic psychotherapy as an example. *Psychodyn Psychiatry* 2014;42:377-421.
200. Jones C, Hacker D, Cormac I et al. Cognitive behaviour therapy versus other psychosocial treatments for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD008712.
201. Shedler J. The efficacy of psychodynamic psychotherapy. *Am Psychol* 2010;65:98-109.
202. Luborsky L, Diguier L, Seligman DA et al. The researcher's own therapy allegiances: a 'wild card' in comparisons of treatment efficacy. *Clin Psychol Sci Pract* 1999;6:95-106.
203. Chambless DL, Hollon SD. Defining empirically supported therapies. *J Consult Clin Psychol* 1998;66:7-18.
204. Cuthbert BN. The RDoC framework: facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology. *World Psychiatry* 2014;13:28-35.
205. Fulford KW, Bortolotti L, Broome M. Taking the long view: an emerging framework for translational psychiatric science. *World Psychiatry* 2014;13:110-7.
206. Keshavan MS, Ongur D. The journey from RDC/DSM diagnoses toward RDoC dimensions. *World Psychiatry* 2014;13:44-6.
207. Caspi A, Houts RM, Belsky DW et al. The p factor: one general psychopathology factor in the structure of psychiatric disorders? *Clin Psychol Sci* 2013;2:119-37.
208. Patalay P, Fonagy P, Deighton J et al. A general psychopathology factor in early adolescence. *Br J Psychiatry* (in press).
209. Blatt SJ, Luyten P. A structural-developmental psychodynamic approach to psychopathology: two polarities of experience across the life span. *Dev Psychopathol* 2009;21:793-814.
210. Luyten P, Blatt SJ. Interpersonal relatedness and self-definition in normal and disrupted personality development: retrospect and prospect. *Am Psychol* 2013;68:172-83.
211. Luyten P, Blatt SJ, Fonagy P. Impairments in self structures in depression and suicide in psychodynamic and cognitive behavioral approaches: implications for clinical practice and research. *Int J Cogn Ther* 2013;6:265-79.

DOI 10.1002/wps.20235

# La iniciativa del NIMH para la medicina experimental

THOMAS R. INSEL

*National Institute of Mental Health, National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services, Bethesda, MD 20892, USA*

Se ha escrito mucho sobre el estado deplorable del desarrollo del tratamiento de los trastornos mentales (1). Aunque ha habido avances en el desarrollo de dispositivos y tratamientos psicosociales, la psicofarmacología en la última década al parecer se ha detenido después de cuatro décadas de crecimiento exuberante (2).

Hay varios motivos para la falta de avances en el desarrollo de la medicación: los estudios preclínicos al parecer no son ni predictores ni reproducibles, hay escasas nuevas dianas para los estudios de fase I y fase II y varios estudios de fase III recientes, costosos, han fracasado. El desarrollo de fármacos psiquiátricos ahora es considerado como un alto riesgo. De hecho, las grandes compañías farmacéuticas han reducido su inversión en los trastornos del sistema nervioso central, desde 267 proyectos en 2009 hasta 129 proyectos el año pasado, y muchos de éstos se enfocan en trastornos neurológicos y no psiquiátricos (3).

Es importante señalar que cuatro decenios de avance de fármacos que dieron lugar a más de 20 antipsicóticos y más de 30 antidepresivos no han reducido de manera demostrable la morbilidad o la mortalidad de los trastornos mentales. Aunque hay muchas explicaciones para las necesidades incesantes de salud pública relacionadas con las enfermedades mentales, no hay duda de que necesitamos investigación y desarrollo adicional, para proporcionar las intervenciones preventivas y las curaciones que reduzcan la morbilidad y la mortalidad. Los medicamentos actuales desempeñan un papel importante en el arsenal de las intervenciones, pero sean solos o en combinación con otros tratamientos, no han resultado suficientes. La cuestión es cómo desarrollar la siguiente generación de intervenciones terapéuticas.

## ESTUDIOS CLÍNICOS PREVIOS

El National Institute of Mental Health (NIMH) ha tratado de dar respuesta a esta interrogante, enfocándose en cada uno de los aspectos antes señalados: estudios preclínicos problemáticos, falta de dianas nuevas y fracaso de estudios de fase III. Otros han aducido la necesidad de desplazarse rápidamente hacia los estudios humanos, debido a las dificultades para la extrapolación de los resultados preclínicos (4,5). En este artículo definimos cambios en el programa de estudios clínicos para investigar nuevas dianas e incrementar la probabilidad de éxito de estudios de fase III. El enfoque se ha designado como el cambio a la medicina experimental en el NIMH. Aunque este término se ha utilizado para describir ampliamente el estudio clínico de los mecanismos de las enfermedades, para el NIMH,

la medicina experimental hace referencia a un enfoque en los estudios clínicos.

El primer paso antes de modificar el enfoque en los estudios clínicos fue un análisis del programa de investigación en 2012. En el año previo, el NIMH respaldó más de 250 estudios clínicos, a un costo de aproximadamente 150 millones de dólares por año. Más de la mitad de estos estudios fueron para intervenciones psicosociales. Nuestro análisis inicial demostró un gran número de estudios infrapotenciadas que eran lentos para alistar participantes e incluso más lentos de publicar. De hecho, en un análisis de estudios en 2012 en el National Institutes of Health (NIH) se informó que menos de la mitad publicó los resultados en los primeros 30 meses después de la terminación de los estudios (6). La mayor parte de los ensayos estaban buscando una señal de eficacia, pero estaban concebidos no para evaluar rigurosamente una hipótesis sobre cómo o en quién debiera funcionar la intervención. Pocos estudios contenían alguna prueba de mecanismo de acción. Los estudios raras veces abordaron medidas de dosis-respuesta o pruebas de duración que pudiesen aportar información para su adopción y reembolso en la vida real. Dada la gama de problemas, el NIMH anunció en 2014 que ya no aceptaría propuestas para estudios clínicos, a menos que respondiesen a una Solicitud de Peticiones (RFA).

## NUEVOS ESTUDIOS CLÍNICOS

En el 2014, el NIMH dio a conocer tres RFA para solicitar propuestas para estudios clínicos (véase <http://grants.nih.gov/grants/guide/rfa-files/>). En congruencia con el enfoque en la medicina experimental, cada una de estas RFA redujo los estudios desde pruebas simples de eficacia hasta estudios de mecanismo de la enfermedad (7). El nuevo enfoque precisaba una medida de la captación del objetivo, en la que el objetivo idealmente se vinculaba a algún mecanismo de la enfermedad, pero también podía ser un mecanismo de acción de la intervención. El prototipo de una diana podía ser una medida de ocupancia de receptor. Un estudio clínico de un fármaco que se considerase que funcionara como un antagonista del receptor de dopamina, necesitaría demostrar una dosis para la captación u ocupancia del receptor de dopamina y luego probar su eficacia con tal dosis.

Este requisito simple tuvo dos importantes implicaciones. En primer lugar, permitió que los datos de eficacia negativos fuesen informativos. En segundo lugar, permite una prueba de la importancia del objetivo. En cinco décadas de desarrollo del tratamiento, básicamente no se han falsificado mecanismos en

neurofarmacología, en parte porque los mecanismos elegidos como objetivo raras veces se evalúan en estudios clínicos.

Desde luego, la ocupancia de receptor, que es un obstáculo alto para dar en el objetivo, es improbable de ser factible en la mayoría de los estudios. En el caso de los estudios psicosociales, la diana podría ser un cambio en el sesgo de atención o en la cognición social o en la dinámica familiar, según se evalúa por cambios en las medidas objetivas incluidas en el estudio. Para los estudios de dispositivos, la diana podría ser un cambio en el EEG o potenciales evocados o la señal dependiente de concentración de oxígeno en la sangre (BOLD). La selección de la diana es decisiva, pues la selección de la intervención casi siempre es iterativa. Cada nueva intervención es un paso a lo largo de un camino hacia tratamientos mucho más eficaces. Para acelerar el camino, el NIMH considera que una comprensión de la diana resultará ser el esclarecimiento decisivo, no un ligero incremento de la magnitud del efecto.

Como una prueba más de este enfoque, el NIMH patrocinó una serie de estudios por contrato, llamados Estudios de Fracaso Rápido (FAST). Esos estudios estaban basados en un análisis de estudios de fase III fallidos, que señalaban una necesidad de insertar decisiones para continuar o no continuar las fases más tempranas del proceso de desarrollo (5). Al fracasar en una etapa temprana y con frecuencia, el desarrollo se podría enfocar en los tratamientos con más probabilidades de tener éxito en la fase III. Además de necesitar medidas de captación del objetivo, los estudios FAST tenían hitos específicos integrados para evaluar el progreso. Puesto que estos estudios eran financiados como contratos, la gestión del proyecto era rigurosa y el financiamiento era contingente con el logro de estos hitos. Los estudios actuales comprenden evaluar el receptor opioideo kappa para la anhedonia en la depresión y el agonista GABA-A para la cognición social en el autismo, con la integración de medidas de captación del objetivo y de resultados de eficacia específicos.

## INTENSIFICACIÓN DEL IMPACTO

El nuevo enfoque de la medicina experimental pide a los solicitantes dar respuesta a dos preguntas simples en torno a su diseño experimental: ¿Serán informativos los resultados negativos? ¿Tendrán una repercusión los resultados positivos? La captación del objetivo aborda la interrogante en torno a los resultados negativos. La repercusión de los resultados positivos es más complicada. Pese a la evidencia experimental considerable en torno a la eficacia para las psicoterapias dirigidas, como la psicoterapia cognitiva conductual y la terapia conductual dialéctica, y considerables datos en torno a la utilización más eficaz de medicamentos, nuestro campo afronta una crisis de implementación fallida. En primer lugar, en una gran parte de las poblaciones, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, se cuenta con muy pocos profesionales clínicos que tengan una capacitación supervisada en psicofarmacología o psicoterapias, con la mayor evidencia para la eficacia. En segundo lugar, para los tratamientos psicosociales, la investigación que establece la evidencia raras veces demuestra la dosis necesaria o la duración del tratamiento. Y por último, ha habido un escaso apego a las normas para fidelidad, sobre todo para las psicoterapias. Sin el modelo regulador que existe para

medicamentos y dispositivos, ni pacientes ni pagadores saben cómo cuidar lo que un terapeuta realmente proporciona. La medicina experimental puede no resolver todos estos problemas, pero los experimentos diseñados apropiadamente, al menos pueden establecer dosis y duración, con el potencial de crear también medidas de fidelidad.

## MÁS ALLÁ DEL DISEÑO EXPERIMENTAL

El análisis del programa de investigación antes señalado reveló serios problemas con varias medidas clave de ejecución. Aunque no siempre ocurre esto, había muchos estudios que habían fracasado en registrarse en [clinicalTrials.gov](http://clinicaltrials.gov), algunos con retrasos prolongados en alistar a los primeros sujetos, y muchos sin lograr cumplir los hitos de alistamiento. Como se señaló antes, muchos estudios del NIMH también tardaban en publicar la consumación siguiente del estudio y hasta el 30% no publicaba algún resultado (6). El NIMH también ha modificado sus expectativas para los estudios clínicos, más allá del diseño experimental. Todos los estudios financiados por el NIMH deben estar registrados en [ClinicalTrials.gov](http://clinicaltrials.gov). Para agilizar el alistamiento, se espera que todos los estudios multicéntricos tengan una junta de análisis institucional (IRB) centralizada. El alistamiento ahora se vigilará en todos los estudios y se terminará el financiamiento para los estudios que de manera persistente no logren cumplir las metas de alistamiento.

Los estudios clínicos financiados por el NIMH ahora deben, como requisito, remitir datos a nivel individual cada tres meses a la Base de Datos Nacional para Estudios Clínicos Relacionados con Enfermedades Mentales (<http://ndct.nimh.nih.gov>). La importancia de compartir datos a nivel individual resultó evidente en un metanálisis reciente de 37 estudios clínicos publicados (8). En un 35% de los estudios, el análisis reiterado condujo a una interpretación diferente que la informada en el artículo original, con implicaciones para los tipos y números de pacientes que debían tratarse.

Otros dos aspectos merecen notarse. Los estudios clínicos de trastornos mentales se han visto alterados por la heterogeneidad de nuestras clasificaciones diagnósticas. No es una exageración señalar que un estudio de un nuevo fármaco para un estudio depresivo mayor es análogo a administrar un nuevo antibiótico a toda persona con fiebre. Nadie debiera sorprenderse de que el 30% de los pacientes respondan a un placebo y el 50% no respondan al nuevo tratamiento. Necesitamos medicina de precisión para los trastornos mentales. El proyecto Criterios de Dominio de Investigación (RDoC) busca ir más allá de la clasificación a nivel de síntomas, con la finalidad de identificar categorías más precisas que se puedan utilizar para estratificar a los pacientes para los estudios clínicos (9). Este enfoque también puede generar nuevas dianas clínicas, como la anhedonia, la reactividad al temor o aspectos de la función ejecutiva, que nos llevan más allá del enfoque actual en los antidepresivos, los antipsicóticos y los ansiolíticos.

Por último, es una paradoja curiosa que casi todos los estudios clínicos estudien una sola intervención y sin embargo, en la vida real práctica, casi todos los pacientes reciben múltiples intervenciones. Si bien la investigación precisa la pureza de variables individuales, debemos encontrar una manera de que la ciencia se alinee más estrechamente con las necesidades

prácticas de los pacientes. ¿Es realista esperar que problemas tan complejos como trastornos psicóticos, afectivos o por ansiedad respondan a una sola intervención? El tratamiento de la diabetes en la actualidad implica una gama de intervenciones psicosociales, médicas y basadas en dispositivos. Seguramente ha llegado el momento de reconocer que no hay una varita mágica para la mayor parte de los trastornos mentales, que el mejor tratamiento implicará acceso a múltiples intervenciones ajustadas a las necesidades de un paciente individual y seleccionadas por un paciente informado que trabaje con un profesional clínico informado. El estudio Restablecimiento después de un Episodio Inicial de Esquizofrenia (RAISE) apoyado por el NIMH es un ejemplo de este enfoque, que podría servir de modelo para futuros estudios (véase <http://www.nimh.nih.gov/health/topics/schizophrenia/raise/ndex.shtml>).

El cambio a estudios de intervención enfocados en la implementación, que tomen en cuenta los problemas "de la vida real", ostensiblemente puede parecer un reto para un enfoque en la medicina experimental. De hecho, es esencial comprender tanto las dianas como el impacto.

## CONCLUSIONES

Necesitamos una nueva generación de tratamientos para los trastornos mentales. Como un paso hacia esta meta, el NIMH ha introducido una nueva serie de requisitos para estudios clínicos. El diseño de estos estudios sigue un enfoque de medicina experimental, centrándose en dirigirse al objetivo. Más allá del diseño, estos estudios necesitarán nuevos grados de transparencia y eficiencia.

El éxito de la salud pública en última instancia dependerá de una estratificación más precisa de los pacientes para los estudios y el desarrollo de combinaciones de tratamiento que puedan optimizar los resultados.

## Bibliografía

1. Hyman SE. Revolution stalled. *Sci Transl Med* 2012;4:155 cm111.
2. Miller G. Is pharma running out of brainy ideas? *Science* 2010; 329:502-4.
3. Pankevich DE, Altevogt BM, Dunlop J et al. Improving and accelerating drug development for nervous system disorders. *Neuron* 2014;84:546-53.
4. Perrin S. Preclinical research: make mouse studies work. *Nature* 2014;507:423-5.
5. Paul SM, Mytelka DS, Dunwiddie CT et al. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9:203-14.
6. Ross JS, Tse T, Zarin DA et al. Publication of NIH funded trials registered in ClinicalTrials.gov: cross sectional analysis. *BMJ* 2012; 344:d7292.
7. Insel TR, Gogtay N. National Institute of Mental Health clinical trials: new opportunities, new expectations. *JAMA Psychiatry* 2014;71:745-6.
8. Ebrahim S, Sohani ZN, Montoya L et al. Reanalyses of randomized clinical trial data. *JAMA* 2014;312:1024-32.
9. Insel TR. The NIMH Research Domain Criteria (RDoC) Project: precision medicine for psychiatry. *Am J Psychiatry* 2014;171: 395-7.

DOI 10.1002/wps.20227

# El conectoma humano en la salud y en la psicopatología

DAVID C. VAN ESSEN<sup>1</sup>, DEANNA M. BARCH<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Anatomy and Neurobiology, Washington University, St. Louis, MO, USA; <sup>2</sup>Department of Psychology, Psychiatry, and Radiology, Washington University, St. Louis, MO, USA

Un principio básico de la psiquiatría biológica es que los trastornos psiquiátricos son impulsados por anomalías en la función cerebral, las cuales, a su vez, reflejan anomalías en los circuitos cerebrales subyacentes, es decir, en las conexiones del cerebro. Estas anomalías en los circuitos supuestamente reflejan una interacción compleja entre genes y ambiente. Muchos trastornos psiquiátricos tienen un fuerte fundamento genético: variantes comunes o infrecuentes de genes, en forma individual o en combinación, incrementan la susceptibilidad a los trastornos como el autismo (1), la esquizofrenia (2) y muchos otros más.

Se considera que casi todos los trastornos psiquiátricos tienen que ver con el desarrollo neurológico, sea porque los síntomas suelen originarse durante la infancia (es decir, autismo) o porque las interacciones entre los genes y el ambiente comienzan en una etapa temprana, aun cuando el inicio del trastorno resulte evidente sólo en la adolescencia o en la edad adulta.

Para comprender, diagnosticar y tratar mejor los trastornos psiquiátricos, es decisivo entender más a fondo los circuitos cerebrales en estados de salud y enfermedad en los seres humanos, lo mismo que en modelos animales. Aquí nos enfocamos en la relevancia de las neuroimágenes in vivo humanas, sobre todo las imágenes de resonancia magnética (MRI). Abordamos brevemente tres aspectos principales. En primer lugar, los estudios de diagnóstico por neuroimágenes recientes han esclarecido aspectos importantes de las anomalías relacionadas con la estructura, la función y la conectividad del cerebro en psicopatología. En segundo lugar, avances más recientes en neuroimágenes de adultos sanos, incluidos muchos impulsados por el Proyecto del Conectoma Humano, ofrecen perspectivas emocionantes para el avance acelerado en la caracterización de las anomalías en la conectividad cerebral relacionadas con enfermedades. En tercer lugar, las limitaciones metodológicas de cada método de diagnóstico con neuroimágenes, algunas de las cuales no se aprecian adecuadamente, precisan evaluaciones decisivas y una interpretación cuidadosa de hallazgos de la investigación, sobre todo cuando se sitúan en el contexto de la complejidad extraordinaria de los circuitos cerebrales revelada por estudios de animales de laboratorio.

## MEDICIÓN DE ESTRUCTURA, FUNCIÓN Y CONECTIVIDAD DEL CEREBRO HUMANO

El cerebro humano contiene alrededor de 90.000 millones de neuronas y 150 billones de sinapsis. Desde el punto de vista físico, la estructura dominante es la corteza cerebral, una capa muy contorneada que contiene la mayor parte de las sinapsis

pero sólo aproximadamente un 20% de las neuronas (3). La corteza es un mosaico que contiene centenares de zonas distintivas (parcelas), pero el mapeo exacto de su ubicación, función y conectividad es una búsqueda incesante.

La variabilidad individual de estructura, función y conectividad de la corteza del cerebro posiblemente subyace a gran parte de lo que determina nuestras personalidades singulares, incluidos los trastornos de la conducta. Sin embargo, las interacciones corticales con una serie compleja de núcleos subcorticales (aproximadamente un 8% del volumen cerebral, pero sólo alrededor del 1% del número de neuronas) y con el cerebelo (aproximadamente el 10% del volumen cerebral, aproximadamente un 80% de las neuronas) también son extremadamente importantes (3,4). Datos derivados de estudios en primates no humanos parecen indicar que existen ~10.000 vías de larga distancia entre las parcelas corticales y subcorticales que fluctúan ampliamente en su fuerza de conexión (5,6). Descifrar incluso una fracción moderada de estos circuitos en el cerebro humano es verdaderamente una empresa titánica.

Cuatro modalidades de resonancia magnética importantes proporcionan listas de la estructura, la función y la conectividad del cerebro. En primer lugar, la resonancia magnética estructural utiliza análisis basados en volumen para estimar la distribución de las regiones de sustancia gris, y los análisis basados en la superficie para evaluar el espesor de la corteza y los patrones de plegamiento. En segundo lugar, la resonancia magnética funcional (fMRI) de tareas identifica regiones de aumento o disminución de la señal dependiente de la concentración de oxígeno sanguíneo (BOLD) en la fMRI, lo que a su vez, refleja la actividad cerebral (corrientes sinápticas y espigas neuronales) a través de un mecanismo complejo y todavía no bien dilucidado del acoplamiento neurovascular (7). En tercer lugar, las imágenes de difusión (dMRI) y la tractografía posibilitan la caracterización de la "conectividad estructural" utilizando difusión preferente de moléculas de agua a lo largo de los axones para estimar las orientaciones dominantes de las fibras en cada vóxel de sustancia blanca, infiriendo luego la conectividad a larga distancia basándose en algoritmos de tractografía (determinista o probabilista). La tractografía es conceptualmente el método más cercano a inferir la conectividad anatómica directa, pero tiene limitaciones prácticas debido a la prevalencia de las fibras cruzadas, las fibras ramificadas y otros factores de confusión metodológicos que pueden originar resultados positivos falsos y negativos falsos (3). En cuarto lugar, la fMRI durante el estado en reposo (rfMRI) se basa en fluctuaciones correlacionadas en la señal BOLD para inferir "conectividad funcional", que suele reflejar lesiones del cerebro que comparten una historia de coactivación. Esto puede

reflejar una conectividad anatómicamente directa, pero puede ocurrir coactivación en vez de o además de a través aferencias comunes o conexiones indirectas (8).

La resolución espacial de cada modalidad de MRI depende del tamaño de elementos de volumen individuales ("vóxeles"), lo que a su vez refleja la señal para las limitaciones de ruido de cada método. Las dimensiones en vóxeles suelen ser de 1 mm para la MRI estructural, aproximadamente 3 mm para la fMRI y aproximadamente 2 mm para la dMRI, pero los avances metodológicos logrados por el Proyecto del Conectoma Humano descritos más adelante, han reducido considerablemente los tamaños de vóxeles para cada modalidad. En lo restante de este artículo, nos enfocamos principalmente en los avances que revelan los análisis de la conectividad estructural y funcional.

## CONECTIVIDAD DEL CEREBRO EN LOS TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS: ASPECTOS DESTACADOS RECIENTES

En la última década ha surgido una literatura floreciente que aplica los métodos actualmente disponibles para evaluar la conectividad funcional y estructural a nuestra comprensión de la evolución, el desenlace, la respuesta al tratamiento y la heterogeneidad en los trastornos psiquiátricos, así como sus antecedentes de desarrollo (9). En muchas formas, estos estudios todavía están en pañales, pero aquí definimos algunos aspectos que resaltan la utilidad potencial y el poder de estos métodos, para ayudarnos a comprender la fisiopatología de una gama de trastornos psiquiátricos.

No es sorprendente que un enfoque principal haya sido evaluar si las personas con diversas formas de trastornos psiquiátricos difieren de aquellas que no los presentan, en cuanto a la conectividad estructural o funcional. Por ejemplo, un metanálisis reciente de individuos con trastorno obsesivo-compulsivo indica que esta enfermedad conlleva alteraciones en la conectividad estructural entre las regiones prefrontal lateral y parietal (10).

Lo que es importante, el campo ahora se está desplazando más allá de las comparaciones básicas con individuos sanos, al utilizar medidas de conectividad funcional y estructural para dilucidar el avance de los cambios cerebrales en diferentes etapas o fases de la enfermedad (11) y entre individuos que supuestamente tienen diferentes trastornos psiquiátricos (12,13). Esto ofrece la perspectiva de esclarecimientos decisivos de vías etiológicas potencialmente disociables.

Un número creciente de investigadores está analizando la relación entre diferencias individuales en síntomas específicos o dominios cognitivos y la conectividad estructural y funcional del cerebro, tanto dentro como a través de las categorías diagnósticas (14,15). Esto se alinea bien con la iniciativa de los Criterios de Dominio de Investigación (RDoC) (16,17), que se enfoca en identificar sistemas cerebro-conductuales centrales que puedan ser decisivos para comprender la fisiopatología.

Otro impulso importante es utilizar las medidas de conectividad para comprender los factores predictores y los mecanismos de respuesta al tratamiento en los trastornos psiquiátricos (18,19), aclarando conceptos de los tipos de características de diferencia individual y los tipos de tratamiento que suelen facilitar la plasticidad.

Por último, una nueva dirección emocionante es utilizar medidas de conectividad estructural y funcional para dilucidar

factores de riesgo para trastornos psiquiátricos y los antecedentes de evolución de los mismos (20-22). Tal información puede proporcionar caminos nuevos para la intervención temprana o incluso la prevención, así como claves con respecto a la fisiopatología.

## EL PROYECTO DEL CONECTOMA HUMANO Y MÁS ALLÁ

Los empeños resumidos antes están comenzando a esclarecer aspectos importantes de los mecanismos de los trastornos psiquiátricos basados en circuitos, pero representan sólo la punta de un "témpano" de información que se puede exponer mejor utilizando métodos de neuroimágenes mejorados. Al igual que muchos otros campos de la neurociencia, las neuroimágenes se han beneficiado de muchas mejoras recientes en la adquisición y el análisis de datos que ofrece perspectivas favorables para avanzar los conocimientos sobre la disfunción a nivel de circuitos en psicopatología. Aquí ilustramos algunos de los avances en las neuroimágenes humanas que han hecho posible el Proyecto del Conectoma Humano (23).

Entre las múltiples mejoras en la adquisición de datos, las dos más importantes son las secuencias de pulso "multibanda", que son útiles tanto para la adquisición de datos mediante fMRI como dMRI (24,25) y los escáneres personalizados con incremento de la potencia de gradiente máxima, que son útiles para las dMRI (24,26). En el caso de la fMRI, esto se produce con una mejor resolución en el espacio (2 mm frente a los vóxeles de ~3 mm característicos; vóxeles de 1,6 mm a 7 Tesla), lo que permite un mapeo exacto de los datos en el listón cortical y en tiempo (0,7 s frente a ~2 s es característico para cada cuadro, o volumen de imagen), lo que aumenta la sensibilidad a los patrones de actividad dinámica y también ayuda a filtrar el ruido. Para la dMRI, la mejora radica en la resolución espacial (1,25 mm frente a ~2 mm característicos), lo que permite identificar mejor fibras cruzadas (27), más la perspectiva de lidiar mejor con los sesgos de las circunvoluciones (6). No obstante, aun con la mejor resolución, dadas las densidades conocidas de neuronas y sinapsis, un vóxel de fMRI en el Proyecto del Conectoma Humano contiene ~250,000 neuronas y ~250.000.000 de sinapsis, en tanto que un vóxel de dMRI contiene centenares de millares de axones. Por consiguiente, sigue siendo enorme la brecha entre los dominios del microconectoma y el macroconectoma.

Las mejoras en el análisis de datos del Proyecto del Conectoma Humano comprenden la utilización concomitante de modelos geométricos adecuados para la corteza cerebral (como una red de superficie) de las estructuras subcorticales (como vóxeles) (28), y una mejor alineación intersujeto utilizando características funcionalmente relevantes, así como patrones de pliegue (29). Esto es decisivo, dadas las diferencias individuales considerables en el patrón físico de las circunvoluciones corticales y la variabilidad del tamaño y la ubicación de las zonas corticales en relación con los pliegues.

En el Proyecto del Conectoma Humano se espera completar la adquisición de datos sobre 1200 gemelos y hermanos no gemelos adultos sanos en 2015. Los resultados de los ~500 sujetos dados a conocer hasta el presente ya están comenzando a surgir. La base de datos del conectoma DB sirve como una plataforma de trabajo facilitadora (<http://www.humanconnec->

tome.org) que hasta la fecha ha permitido compartir casi un petabyte (un millón de gigabytes) de datos con la comunidad científica. En el caso de la rfMRI, esto comprende datos extensamente procesados, tales como las parcelaciones basadas en la conectividad funcional y las matrices de conectividad funcional para individuos, así como para promedios en la población.

En el 2014, el National Institutes of Health anunció la oportunidad de financiación a Conectomas Relacionados con Enfermedades Humanas (<http://grants.nih.gov/grants/guide/pa-files/PAR-14-281.html>) para el estudio de los trastornos del cerebro utilizando métodos avanzados de adquisición y análisis de datos, con los datos resultantes a compartirse a través de un Centro de Coordinación del Conectoma que es una extensión del Conectoma DB. Cabe esperar que esta promoción de estrategias comunes para adquirir y compartir datos de neuroimágenes de gran calidad, acelere el avance en la caracterización de anomalías de circuitos.

## CONCLUSIONES

Si bien hay motivos para ser optimistas en torno a los continuos avances, también es decisivo ser realistas sobre los límites que son alcanzables utilizando las modalidades tecnológicas actuales. En condiciones ideales, nos gustaría contar con métodos que permitan el diagnóstico a nivel de sujetos individuales. Por otra parte, cada vez será más decisivo en trabajos futuros integrar de manera sinérgica análisis de conectividad, tanto funcional como estructural, dadas sus fortalezas complementarias y contenido de información. Además, será importante apreciar relaciones en la conectividad a través de escalas espaciales, tales como la comprensión de cómo la alteración de los circuitos locales (es decir, desequilibrio entre la excitación y la inhibición) puede influir en la conectividad funcional a gran escala (29) e incluso en la conectividad potencialmente estructural con el tiempo.

Aún está por confirmarse el grado en el cual estas aspiraciones serán alcanzables, pero esperamos que los avances que proporcionan las iniciativas como el Proyecto del Conectoma Humano y proyectos afines estén ayudando a proporcionar las herramientas y los datos que son decisivos para acelerar el progreso.

## Agradecimientos

Esta investigación fue financiada por el Proyecto del Conectoma Humano (1U54MH091657) de los 16 institutos y centros del NIH que apoyan a NIH Blueprint for Neuroscience Research y por el Centro McDonnell para la Neurociencia de Sistemas de la Universidad de Washington.

## Bibliografía

1. DeRubeis RJ, Cohen ZD, Forand NR et al. The Personalized Advantage Index: translating research on prediction into individualized treatment recommendations. A demonstration. *PLoS One* 2014;9:e83875.
2. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014;511:421-7.
3. Azevedo FA, Carvalho LR, Grinberg LT et al. Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain. *J Comp Neurol* 2009;513:532-41.
4. Pakkenberg B, Pelvig D, Marner L et al. Aging and the human neocortex. *Exp Gerontol* 2003;38:95-9.
5. Markov NT, Ercsey-Ravasz MM, Ribeiro Gomes AR et al. A weighted and directed interareal connectivity matrix for macaque cerebral cortex. *Cereb Cortex* 2012;24:17-36.
6. Van Essen DC, Jbabdi S, Sotiropoulos SN et al. Mapping connections in humans and nonhuman primates: aspirations and challenges for diffusion imaging. In: Johansen-Berg H, Behrens T (eds). *Diffusion MRI*, 2nd ed. Amsterdam: Academic Press, 2014:337-58.
7. Hillman EM. Coupling mechanism and significance of the BOLD signal: a status report. *Annu Rev Neurosci* 2014;37:161-81.
8. Dosenbach NU, Fair DA, Miezin FM et al. Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:11073-8.
9. Castellanos FX, Di Martino A, Craddock RC et al. Clinical applications of the functional connectome. *NeuroImage* 2013;80:527-40.
10. Piras F, Piras F, Caltagirone C et al. Brain circuitries of obsessive compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis of diffusion tensor imaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2013;37:2856-77.
11. Canu E, Agosta F, Filippi M. A selective review of structural connectivity abnormalities of schizophrenic patients at different stages of the disease. *Schizophr Res* 2015;161:19-28.
12. Baker JT, Holmes AJ, Masters GA et al. Disruption of cortical association networks in schizophrenia and psychotic bipolar disorder. *JAMA Psychiatry* 2014;71:109-18.
13. Anticevic A, Savic A, Repovs G et al. Ventral anterior cingulate connectivity distinguished nonpsychotic bipolar illness from psychotic bipolar disorder and schizophrenia. *Schizophr Bull* 2015;41:133-43.
14. Cole MW, Anticevic A, Repovs G et al. Variable global dysconnectivity and individual differences in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2011;70:43-50.
15. Spielberg JM, Miller GA, Warren SL et al. Transdiagnostic dimensions of anxiety and depression moderate motivation-related brain networks during goal maintenance. *Depress Anxiety* 2014;31:805-13.
16. Insel T, Cuthbert B, Garvey M et al. Research Domain Criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry* 2010;167:748-51.
17. Cuthbert BN. The RDoC framework: classifying transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology. *World Psychiatry* 2014;13:28-35.
18. Delorenzo C, Delaparte L, Thapa-Chhetry B et al. Prediction of selective serotonin reuptake inhibitor response using diffusion-weighted MRI. *Front Psychiatry* 2013;4:5.
19. Dichter GS, Gibbs D, Smoski MJ. A systematic review of relations between resting-state functional-MRI and treatment response in major depressive disorder. *J Affect Disord* 2014;172C:8-17.
20. Luking KR, Repovs G, Belden AC et al. Functional connectivity of the amygdala in early-childhood-onset depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011;50:1027-41.
21. Clauss JA, Seay AL, VanDerKlok RM et al. Structural and functional bases of inhibited temperament. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2014;9:2049-58.
22. Lewis JD, Evans AC, Pruett JR et al. Network inefficiencies in autism spectrum disorder at 24 months. *Transl Psychiatry* 2014;4:e388.

23. Van Essen DC, Smith S, Barch D et al. The WU-Minn Human Connectome Project: an overview. *Neuroimage* 2013;62:1299-310.
24. Ugurbil K, Xu J, Auerbach EJ et al. Pushing spatial and temporal resolution for functional and diffusion MRI in the Human Connectome Project. *Neuroimage* 2013;80:80-104.
25. Smith SM, Andersson J, Auerbach EJ et al. Resting-state fMRI in the Human Connectome Project. *Neuroimage* 2013;80:144- 68.
26. Setsompop K, Kimmlingen R, Eberlein E et al. Pushing the limits of in vivo diffusion MRI for the Human Connectome Project. *Neuroimage* 2013;80:220-33.
27. Sotiropoulos SN, Jbabdi S, Xu J et al. Advances in diffusion MRI acquisition and processing in the Human Connectome Project. *Neuroimage* 2013;80:125-43.
28. Glasser MF, Sotiropoulos SN, Wilson JA et al. The minimal pre-processing pipelines for the Human Connectome Projects. *Neuroimage* 2013;80:105-24.
29. Anticevic A, Gancsos M, Murray JD et al. NMDA receptor function in large-scale anticorrelated neural systems with implications for cognition and schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109:16720-5.

DOI 10.1002/wps.20228

## ¿Qué tiene que ver la serotonina con la depresión?

PHILIP J. COWEN, MICHAEL BROWNING

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

La "hipótesis de la serotonina" de la depresión clínica tiene casi 50 años de antigüedad. En sus términos más simples, la hipótesis propone que la menor actividad de las vías de la serotonina desempeña un papel causal en la fisiopatología de la depresión. Esta noción se basó en los efectos depresógenos de fármacos que producen agotamiento de aminas, como la reserpina, así como las acciones de antidepresivos como los inhibidores de la monoaminoxidasa y los antidepresivos tricíclicos, descubiertos por serendipia clínica, pero que más tarde, en estudios realizados en animales de experimentación, se descubrió que potenciaban los efectos de la serotonina y otras monoaminas en la sinapsis (1).

Este patrón de construir teoría —desplazándose desde las acciones farmacológicas de los fármacos con cierta eficacia terapéutica hasta las nociones bioquímicas de la relación de causalidad— ha sido común en psiquiatría biológica. En tal campo en vías de desarrollo, este enfoque, aunque lógicamente precario, ha sido una técnica heurística útil y, en el caso de la hipótesis de la dopamina sobre las psicosis, ha sido notablemente respaldada por las técnicas de imágenes del cerebro modernas (2). Sin embargo, la hipótesis de la serotonina sobre la depresión no se ha fundamentado claramente. De hecho, atezada por los hallazgos bioquímicos clínicos no fiables y la dificultad de relacionar los cambios de la actividad de la serotonina con el estado de ánimo, la hipótesis de la serotonina finalmente alcanzó un estatus de "teoría de conspiración", cuyo propósito expreso fue habilitar a la industria para comercializar los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) a un público crédulo (3).

### ¿ES LA SEROTONINA TODAVÍA RELEVANTE PARA LA COMPRENSIÓN DE LA DEPRESIÓN?

En psiquiatría biológica, las hipótesis fisiopatológicas no son fáciles de refutar. Es más frecuente que simplemente parezcan volverse irrelevantes a medida que nuevos modelos de relación causal toman su lugar. En una era de redes neurales y neurociencia a nivel de sistemas, las teorías de neurotransmisores "únicos" de la depresión cada vez se ven más implausibles. ¿Vale la pena de pensar todavía en que la serotonina se relaciona con la depresión?

La mejor evidencia de que la serotonina desempeña un papel en la fisiopatología de la depresión proviene de estudios del "agotamiento del triptófano", en los que se utiliza una manipulación aguda de la alimentación para producir una reducción transitoria en la actividad de la serotonina del cerebro a través de una menor disponibilidad de su aminoácido precursor, el triptófano. En participantes sanos sin factores de ries-

go para la depresión, el agotamiento de triptófano no produce cambios clínicamente significativos en el estado de ánimo; sin embargo, los pacientes restablecidos de depresión sin medicación pueden mostrar síntomas depresivos breves, clínicamente relevantes (4). Resulta interesante que lo mismo es cierto de los pacientes deprimidos que se restablecen y que se someten a agotamiento de catecolaminas con alfa-metil-para-tirosina (5).

En general, estos datos parecen indicar que la alteración de la función de la serotonina puede causar depresión clínica en algunas circunstancias, pero no es necesaria ni suficiente. Además, los efectos depresógenos del agotamiento de triptófano son mucho más evidentes en personas que han experimentado episodios previos de depresión, que en las que simplemente tienen un alto riesgo de enfermedad, por ejemplo, en virtud de un fuerte antecedente familiar (6). Esto señala que la función de la serotonina baja puede alterar los mecanismos que intervienen en mantener el restablecimiento de la depresión, más que tener un efecto primario de reducir el estado de ánimo en todas las personas vulnerables.

Estos hallazgos también apuntan a un rol de la menor disponibilidad de triptófano para desencadenar depresión, sobre todo en personas con un antecedente previo de la enfermedad. Resulta interesante que las concentraciones plasmáticas más bajas de triptófano sean uno de los pocos hallazgos aceptablemente sólidos en pacientes con formas más graves de depresión (7) y, en tiempos más recientes, se han vinculado con inflamación periférica e inducción consecutiva de la enzima metabolizadora de triptófano indoleamina 2,3-dioxigenasa (8). Por consiguiente, la inflamación podría producir depresión en individuos vulnerables, al disminuir el triptófano plasmático y reducir la actividad de la serotonina en el cerebro. Es concebible que tal efecto podría explicar la menor eficacia de los SSRI en pacientes deprimidos con altas concentraciones de biomarcadores inflamatorios (9).

### SEROTONINA Y ACCIÓN ANTIDEPRESIVA

Indudablemente un motivo principal de interés continuado en la serotonina y la depresión es el hecho de que los SSRI son antidepresivos útiles en algunos pacientes. Estudios básicos muy bien realizados han revelado consecuencias moleculares y celulares interesantes de la administración repetida de SSRI en animales, por ejemplo, aumentos de la proliferación celular en el hipocampo y una mayor expresión de proteínas relacionadas con la neuroplasticidad, como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) (10). Sin embargo, vincular tales cambios con la resolución del síndrome depresivo clínico es difícil. Más pertinente a este respecto son los estudios neuropsicológicos

que muestran que, en participantes sanos, lo mismo que en pacientes deprimidos, la administración de SSRI conduce a cambios positivos en la forma en que el cerebro evalúa la información con carga emocional. Este efecto ocurre en una etapa muy temprana del tratamiento, antes de los efectos antidepresivos clínicos y al parecer es mediado a través de la inervación serotoninérgica hacia los circuitos límbicos, sobre todo la amígdala (11).

Esta investigación aclara nuevos aspectos de cómo las vías de la serotonina pueden influir en el estado de ánimo de pacientes deprimidos, es decir, al alterar la forma en que el cerebro sopesa la información con carga emocional a un nivel implícito. A diferencia del estado de ánimo, las emociones son respuestas automáticas relativamente breves a estímulos internos o externos, y en los pacientes deprimidos las respuestas emocionales tienen un sesgo fiablemente negativo (12). Por consiguiente, desde este punto de vista, el incremento de la actividad de la serotonina en personas deprimidas no influye directamente en el estado de ánimo subjetivo sino, más bien, como una consecuencia secundaria de los cambios positivos en las respuestas emocionales automáticas.

Con el tiempo, se señala, este sesgo positivo del procesamiento automático, en un entorno interpersonal apropiado, conduciría a cambios en el procesamiento estratégico relacionado con la experiencia emocional consciente. Este proceso psicológico posiblemente implique reaprender una gama de asociaciones emocionales, lo cual podría explicar el inicio gradual de la actividad antidepresiva clínica (11). Además, la noción de que el "reaprendizaje" interviene en la mejora subjetiva en la depresión, coincide bien con el hallazgo antes señalado de que los antidepresivos como los SSRI favorecen la plasticidad sináptica, un efecto típicamente relacionado con el aprendizaje (1,3).

## ENFOQUES COMPUTACIONALES SOBRE LA FUNCIÓN DE LA SEROTONINA

La neurociencia computacional ofrece un modelo que permite dividir el rol de los neurotransmisores específicos desde dentro de un sistema complejo, interconectado y dinámico como lo es el del cerebro. El ejemplo paradigmático de un enfoque computacional para la comprensión de la función de un neurotransmisor central es el hallazgo de que la actividad en una subserie de neuronas dopaminérgicas, que se proyectan desde el tectum ventral hacia todo el cerebro, incrementa bruscamente cuando ocurre una recompensa inesperada (14). Las descripciones computacionales indican que estas neuronas dopaminérgicas contienen información sobre el "error de predicción de la recompensa", que se calcula simplemente como la diferencia entre la recompensa que el animal "esperaba" recibir y lo que en realidad recibe (15). Esto proporciona una descripción cuantitativa convincente del rol que desempeñan las neuronas dopaminérgicas en la actualización de las creencias en torno al ambiente.

El rol de la serotonina en la cognición, hasta el presente, no se ha caracterizado tan satisfactoriamente como la señal de error de predicción de recompensa dopaminérgica. Esto en parte puede deberse a las dificultades técnicas de identificar neuronas serotoninérgicas en estudios electrofisiológicos o las bajas con-

centraciones de serotonina, en comparación con dopamina en el sistema nervioso central, problemas que más fácilmente pueden superarse en el futuro con los avances en la optogenética (16). Cualquiera que sea la causa, ninguna descripción computacional existente de la función serotoninérgica exige el apoyo empírico disfrutado por el modelo dopaminérgico.

En consecuencia, antes de analizar los modelos propuestos específicos de la función serotoninérgica, es útil tomar en cuenta el amplio tipo de información que el sistema serotoninérgico podría transmitir, dada su burda anatomía y neuroquímica. Las neuronas serotoninérgicas, al igual que otros neurotransmisores monoaminérgicos centrales, como la noradrenalina y la dopamina, se proyectan desde pequeños núcleos centrales hacia la mayor parte del sistema nervioso central. Esta disposición anatómica es ideal para transmitir mensajes relativamente simples que son de interés general para muchas regiones diferentes del cerebro, como la señal de error de predicción de recompensa que transmite la dopamina. Esto no significa que el sistema serotoninérgico tenga un límite de sólo una clase de señal; puede haber cierta especificidad anatómica en la información transmitida, y la gama compleja de receptores serotoninérgicos permite que las señales sean múltiples, incluso en neuronas que se proyectan hacia la misma región (17).

Los modelos actuales de la función serotoninérgica han tratado de describir las tres amplias observaciones sobre los efectos de intensificación de la función serotoninérgica en animales y seres humanos; en primer lugar, que influye en la respuesta a estímulos aversivos; en segundo lugar, que incrementa la inhibición de la conducta; y en tercer lugar, que mejora los síntomas de depresión (18).

Una descripción computacional inicial de la transmisión serotoninérgica señaló que actuaba en contraposición a la dopamina, transmitiendo un "error de predicción de castigo". Es decir, la actividad serotoninérgica fásica informa cuando los sucesos eran peor que lo esperado (19). Este modelo puede explicar el efecto de la modificación serotoninérgica sobre las respuestas conductuales al estrés y a la amenaza, ya que señala que la serotonina transmite información crucial para el aprendizaje sobre los desenlaces aversivos. Una elaboración de este modelo indica que, además de la señal de error de predicción de castigo fásica, la actividad serotoninérgica tónica representa la frecuencia promedio o esperada de castigo (20). Esto vincula el efecto de la serotonina sobre el procesamiento aversivo para la inhibición de la conducta, ya que con cuanta más frecuencia se espere que ocurran los castigos cuando se toman acciones, tanto más ventajoso resulta un enfoque cauteloso para la acción.

Una segunda variante de este modelo enmarca el rol de la serotonina como un factor que controla el "descuento de la postergación", que describe la observación que una recompensa inmediata (digamos, recibir una barra de chocolate ahora) en general es valorada en mayor grado que una recompensa tardía (recibir una barra de chocolate en el lapso de una semana). Desde el punto de vista computacional, este efecto puede describirse representando el valor de una recompensa numéricamente (una barra de chocolate podría tener un valor de recompensa inmediata de 100) y luego reducir sistemáticamente este valor como una función de cuán prolongado es el retraso hasta que es recibido (el valor de la misma barra de chocolate que se va a comer en un lapso de una semana puede ser 50) (21). Se ha señalado que la serotonina controla cuán "pronunciado" es este proceso de

descuento -específicamente, las altas concentraciones de serotonina vuelven al proceso más plano y por tanto, reducen la diferencia entre las recompensas inmediatas y ulteriores (22,23). El aplanamiento de la tasa de descuento de esta manera vuelve más factible que el animal esté dispuesto a esperar por una recompensa tardía, y explica por qué la intensificación de la función serotoninérgica reduce la conducta impulsiva.

Un tercer modelo computacional desarrollado por Dayan y Huys (18) puede ser más relevante para la función de la serotonina en la depresión y su tratamiento. Aquí, la serotonina es percibida como un factor que influye en la forma en que un pensamiento conduce a otro, específicamente al inhibir cadenas de pensamientos que se espera conduzcan a estados afectivos negativos ("no vayamos allí"). Desde este punto de vista, el rol de la serotonina es asegurar que los pensamientos con consecuencias emocionales potencialmente negativas sean relativamente mal explorados; de ahí que la facilitación por la serotonina produzca un sesgo hacia estimaciones optimistas, ya que los pensamientos de recompensa son "disipados" con más frecuencia que los pensamientos de castigo. Esto es congruente con las acciones de los SSRI sobre el proceso emocional antes descrito (11). Por el contrario, se esperaría que el agotamiento de triptófano minase este efecto de la serotonina, conduciendo a un mayor acceso a los patrones de pensamiento negativos. En un individuo en que los patrones muy sombríos de pensamiento negativos se han establecido durante episodios depresivos previos, el agotamiento de triptófano podría originar que tales experiencias fácilmente fuesen revisitadas, dando lugar a la reanudación de los síntomas depresivos clínicamente significativos.

## CONCLUSIONES

Las teorías bioquímicas simples que vinculan las bajas concentraciones de serotonina con un estado de ánimo deprimido ya no son sostenibles. Sin embargo, las descripciones experimentales y computacionales de cómo la serotonina influye en el procesamiento emocional esclarecen interesantemente aspectos de la neuropsicología de la depresión y su tratamiento farmacológico.

Es un tema importante de transferencia clínica si esta información puede aprovecharse para pronosticar la respuesta terapéutica al tratamiento con SSRI a un nivel individual.

## Bibliografía

1. Coppen A. The biochemistry of affective disorders. *Br J Psychiatry* 1967;113:1237-64.
2. Howes OD, Kambeitz J, Kim E et al. The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment: meta-analysis of imaging studies. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:776-86.

3. Cowen PJ. Serotonin and depression: pathophysiological mechanism or marketing myth? *Trends Pharmacol Sci* 2008;29:433-6.
4. Smith KA, Fairburn CG, Cowen PJ. Relapse of depression after rapid depletion of tryptophan. *Lancet* 1997;349:915-9.
5. Berman RM, Narasimhan M, Miller HL et al. Transient depressive relapse induced by catecholamine depletion: potential phenotypic vulnerability marker? *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:395-403.
6. Ruhe HG, Mason NS, Schene AH. Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Mol Psychiatry* 2007;12:331-59.
7. Anderson IM, Parry-Billings M, Newsholme EA et al. Decreased plasma tryptophan concentration in major depression: relationship to melancholia and weight loss. *J Affect Disord* 1990;20:185-91.
8. Wichers MC, Koek GH, Robaeks G et al. IDO and interferon-induced depressive symptoms: a shift in hypothesis from tryptophan depletion to neurotoxicity. *Mol Psychiatry* 2005;10:538-44.
9. Uher R, Tansey KE, Dew T et al. An inflammatory biomarker as a differential predictor of outcome of depression treatment with escitalopram and nortriptyline. *Am J Psychiatry* 2014;171:1278-86.
10. Sharp T, Cowen PJ. 5-HT and depression: is the glass half-full? *Curr Opin Pharmacol* 2011;11:45-51.
11. Harmer CJ, Goodwin GM, Cowen PJ. Why do antidepressants take so long to work? A cognitive neuropsychological model of antidepressant drug action. *Br J Psychiatry* 2009;195:102-8.
12. Beck AT, Rush AJ, Shaw BF et al. *Cognitive therapy of depression*. New York: Guildford, 1979.
13. Duman RS. Pathophysiology of depression: the concept of synaptic plasticity. *Eur Psychiatry* 2002;17:306-10.
14. Schultz W, Dayan P, Montague PR. A neural substrate of prediction and reward. *Science* 1997;275:1593-9.
15. Sutton R, Barto AG. *Reinforcement learning*. Cambridge: MIT Press, 1998.
16. Miyazaki KW, Miyazaki K, Tanaka KF et al. Optogenetic activation of dorsal raphe serotonin neurons enhances patience for future rewards. *Curr Biol* 2014;24:2033-40.
17. Dayan P, Huys QJM. Serotonin in affective control. *Annu Rev Neurosci* 2009;32:95-126.
18. Dayan P, Huys QJM. Serotonin, inhibition, and negative mood. *PLoS Comput Biol* 2008;4.
19. Daw N, Kakade S, Dayan P. Opponent interactions between serotonin and dopamine. *Neural Networks* 2002;15:603-16.
20. Cools R, Nakamura K, Daw ND. Serotonin and dopamine: unifying affective, motivational and decision functions. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:98-113.
21. Daw ND, Doya K. The computational neurobiology of learning and reward. *Curr Opin Neurobiol* 2006;16:199-204.
22. Schweighofer N, Bertin M, Shishida K et al. Low-serotonin levels increase delayed reward discounting in humans. *J Neurosci* 2008;28:4528-32.
23. Miyazaki K, Miyazaki KW, Doya K. The role of serotonin in the regulation of patience and impulsivity. *Mol Neurobiol* 2012;45:213-24.

DOI 10.1002/wps.20229

# La interacción entre el estrés y los factores genéticos en la etiopatogenia de la depresión

PETER MCGUFFIN<sup>1</sup>, MARGARITA RIVERA<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Medical Research Council Social Genetic and Developmental Psychiatry Centre, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London SE5 8AF, UK; <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental CIBERSAM-University of Granada, 18100 Granada, Spain

La existencia de un componente genético en la depresión se ha establecido mediante estudios de familias, gemelos y, en menor grado, de adopción. Los estudios en familias han demostrado que los parientes en primer grado de pacientes con depresión tienen en promedio un riesgo de depresión tres veces mayor que los que no tienen una familia con antecedente del trastorno (1), pero por lo menos un estudio de la depresión clínicamente confirmada estrictamente definida estimó que el riesgo en los hermanos era casi 10 veces mayor que el riesgo en hermanos de testigos (2). En un metanálisis sistemático que comprendió datos de cinco estudios de gemelos se informó una herencia promedio estimada en un 37% (1), pero un estudio de gemelos basado en la clínica proporcionó una estimación de más del 70% (3).

Los estudios de asociación genética se han enfocado principalmente en los genes de neurotransmisores y del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HPA) (4, 5). Aunque se han investigado casi 200 genes a través de este tipo de enfoque de "genes potenciales", solo algunos hallazgos se han reproducido (6), y siete genes potenciales explorados mediante metanálisis han generado resultados estadísticamente significativos (5HTTLPR, APOE, DRD4, GNB3, HTR1A, MTHFR y SLC6A3) (6).

Desde la publicación de referencia en 2007 de un estudio de asociación de todo el genoma (GWAS) de siete enfermedades comunes, una de las cuales era el trastorno bipolar (7), los estudios de asociación de la depresión mayor también ha adoptado un enfoque de GWAS. Lamentablemente, esto ha resultado menos exitoso hasta el presente que en otros trastornos psiquiátricos comunes, como la enfermedad de Alzheimer, el trastorno bipolar y la esquizofrenia. En un metanálisis reciente realizado en ocho GAS se incluyó la participación de 18.759 individuos no emparentados (9.240 casos de depresión mayor y 9.519 testigos) y se analizó más de 1,2 millones de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP). Ningún SNP logró los criterios estrictos que ahora se han convertido en la norma para declarar la significación de todo el genoma ( $p < 5 \times 10^{-8}$ ) (8).

No obstante, pese a la herencia considerable, no se ha podido identificar rigurosamente variantes genéticas que contribuyan a la depresión. Las explicaciones plausibles comprenden la heterogeneidad (diagnóstica, etiológica, o ambas), la existencia de múltiples efectos genéticos pequeñísimos que precisan muestras incluso más extensas y el no tomar en cuenta la interacción entre genes y factores ambientales.

Las relaciones entre el estrés y la depresión son sólidas y convincentes, y datos congruentes señalan que los factores estresantes habituales influyen en el inicio y la evolución clínica de la depresión (9). Por otra parte, no todas las personas que

experimentan tales sucesos desarrollan el trastorno y no todas las que se deprimen tienen un suceso vital desencadenante.

Los problemas metodológicos en relación con la evaluación del estrés se han analizado una y otra vez. En primer lugar, la duda de emplear una entrevista normalizada dilatada por contraposición a un método de lista de cotejo más rápido. La investigación por lo general ha confirmado que las entrevistas semiestructuradas son más exactas y eficaces que los cuestionarios simples (10). En segundo lugar, existe el problema de la dirección de la causalidad: ¿Está influyendo el estado mental del sujeto en el episodio (o en cómo se informa) o realmente el suceso esta desencadenando la depresión? Los investigadores han tratado de deslindar sucesos que son verdaderamente independiente de las acciones y el estado mental de los propios pacientes. Los sucesos vitales agudos muy a menudo anteceden al inicio de un episodio depresivo en comparación con los sucesos crónicos y antiguos (11), pero se ha demostrado que el estrés en una etapa temprana de la vida, específicamente las experiencias adversas en la infancia (emocionales, físicas o sexuales) incrementan el riesgo de depresión en la edad adulta e incluso en la vejez (12, 13). De hecho, los sucesos vitales que ocurrieron mucho antes del inicio de la depresión tienen escasa o ninguna relación con la depresión en la adultez una vez que se efectúa el ajuste con respecto a los malos tratos en la infancia (14).

En uno de los primeros intentos de estudiar los efectos de los sucesos vitales en un contexto familiar se utilizó una entrevista semiestructurada, el Esquema de Sucesos y Dificultades Vitales (LEDS) (9), y dio lugar al hallazgo interesante de que no solo los familiares de sujetos deprimidos tienen una mayor frecuencia de depresión, sino que también al parecer en ellos son más frecuentes los sucesos amenazantes (15). La investigación subsiguiente en gemelos señaló que en realidad existe un componente hereditario moderado pero significativo en los sucesos vitales autonotificados (16) y una correlación directa entre los sucesos vitales autonotificados y los síntomas de depresión en los adolescentes (17). Sin embargo, este efecto genético probablemente solo es característico de los sucesos vitales autonotificados evaluados mediante un cuestionario, ya que los informes paternos de sucesos vitales que ocurrieron en los mismos adolescentes no demostraron algún indicio de herencia. Por otra parte, se demostró que el fenómeno de los sucesos vitales amenazantes detectados mediante el LEDS en familiares de pacientes deprimidos era explicable por los sucesos compartidos, por ejemplo, enfermedades de un progenitor que afectaban a ambos miembros de un par de hermanos (2). Toda esta cuestión de cómo se detectan y se definen los suce-

Los factores vitales recientemente ha atraído el interés renovado en el contexto de estudios de la interacción gene-ambiente.

Los estudios de la interacción entre genes y ambiente (GxE) tienen como propósito estudiar si existen influencias genéticas que afectan a las diferencias individuales en respuestas al ambiente. El primer estudio de GxE de la depresión enfocado en una variante genética específica fue comunicado por Caspi et al en 2003 (18). Los investigadores descubrieron que un polimorfismo funcional en la región polimorfa vinculada al transportador de serotonina (5-HTTLPR) modera el efecto de factores ambientales (malos tratos en la infancia y sucesos vitales estresantes) sobre el riesgo de depresión. Los individuos portadores de una o dos copias del alelo corto de expresión relativamente baja (s) tuvieron un mayor riesgo de depresión después de exponerse a sucesos vitales estresantes o a malos tratos en la infancia que los homocigotos para el alelo largo (l) (18).

Ulteriormente, se han realizado más de 50 estudios que tratan de reproducir los hallazgos de Caspi, y los resultados han sido algo contradictorios (4, 19), con dos metanálisis “negativos” (20, 21) que han recibido gran atención. Sin embargo, Uher y McGuffin (22) han observado un efecto sistemático significativo de cómo se evaluaron los sucesos vitales, y los estudios negativos fueron los que utilizaron medidas de autonotificación subjetiva. El metanálisis más reciente y completo que comprendió 54 estudios, ha revelado una evidencia sólida de que 5-HTTLPR realmente modera la relación entre la depresión y la adversidad, sobre todo los malos tratos en la infancia y los factores estresantes específicos objetivamente medibles (23).

Asimismo, datos recientes respaldan que las interacciones con 5-HTTLPR son más sólidas en individuos con formas de depresión crónicas o persistentes (14, 24, 25). Un estudio reciente también ha confirmado la presentación de una interacción entre 5-HTTLPR y diversas formas de malos tratos en la infancia (26). En la actualidad se está realizando un metanálisis ambicioso a gran escala, en el que se trata de realizar una exploración definitiva de la adversidad, la depresión y 5-HTTLPR y que incluye datos de 35 grupos independientes y un mínimo de 33.761 individuos (27).

También están surgiendo estudios que indican que el alelo s del polimorfismo de 5-HTTLPR puede conferir una sensibilidad diferencial al entorno, lo cual puede ser beneficioso o negativo (28). Por ejemplo, un estudio de niños preescolares indicó que los homocigotos para el alelo s de 5-HTTLPR eran más vulnerables a la depresión ante la exposición a sucesos vitales muy estresantes, pero demostró una reducción de las tasas de depresión ante la escasa exposición a sucesos estresantes, que al parecer se beneficiaba de un mejor entorno (29). Además, se cuenta con datos preliminares de que los niños con ansiedad o depresión responden de manera más positiva a los tratamientos psicológicos si son portadores del alelo s de 5-HTTLPR (30).

5-HTTLPR se ha convertido en un precursor de toda una serie de estudios de interacción GxE en los trastornos afectivos que se está enfocando en otros posibles afectados (19, 31). Por lo demás, se han identificado modificaciones epigenéticas, específicamente metilación de DNA, en genes implicados en interacciones de GxE, lo que indica que estas interacciones podrían ser mediadas por mecanismos epigenéticos (19, 32).

Estudios recientes implican mecanismos epigenéticos como un vínculo importante entre la adversidad en una etapa temprana y la sensibilidad a sucesos vitales estresantes en la edad adulta (33). Así mismo, hay evidencia emergente de que tales interacciones no están limitadas a la depresión unipolar. Por ejemplo, una variante funcional en el gen que codifica el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) puede moderar el efecto de la adversidad que precede al inicio de episodios en pacientes con trastorno bipolar (34).

Hasta ahora, los estudios GxE se han enfocado en genes putativos y, aunque ha estado disponible la tecnología de genotipificación de todo el genoma durante algún tiempo, hasta ahora no se han realizado estudios de la interacción general entre genes y ambiente (GEWIS) en trastornos psiquiátricos. Los GEWIS plantean dos dificultades importantes: la disponibilidad de datos ambientales y la potencia estadística (19). El otro problema importante es que el análisis más extenso hasta la fecha realizado por el Consorcio de Genómica Psiquiátrica, que incluye casi 20.000 individuos, no reveló ningún impacto significativo en todo el genoma (8). Por consiguiente, podemos prever que se necesitarán muestras extremadamente extensas para detectar interacciones GxE que resistan la rigurosidad estadística necesaria en los estudios de todo el genoma. No obstante, se están realizando tales esfuerzos y una de las ventajas muy bienvenidas de la era posgenómica en genética psiquiátrica es ahora la aceptación general de que los verdaderos avances solo se pueden realizar por consorcios que apliquen normas globales del método científico y del espíritu colaborativo práctico.

## Agradecimientos

Este estudio presenta investigación independiente parcialmente financiada por el Centro de Investigación Biomédica del National Institute for Health Research (NIHR) en South London y la Maudsley NHS Foundation Trust y el King's College London. Los puntos de vista expresados son los de los autores y no necesariamente los de NHS, el NIHR o el Departamento de Salud.

## Bibliografía

1. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2000;157:1552-62.
2. Farmer A, Harris T, Redman K et al. Cardiff depression study. A sib-pair study of life events and familiarity in major depression. *Br J Psychiatry* 2000;176:150-5.
3. McGuffin P, Katz R, Watkins S et al. A hospital-based twin register of the heritability of DSM-IV unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:129-36.
4. Cohen-Woods S, Craig IW, McGuffin P. The current state of play on the molecular genetics of depression. *Psychol Med* 2013;43:673-87.
5. El Hage W, Powell JF, Surguladze SA. Vulnerability to depression: what is the role of stress genes in gene x environment interaction? *Psychol Med* 2009;39:1407-11.
6. Flint J, Kendler KS. The genetics of major depression. *Neuron* 2014;81:484-503.

7. Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007;447:661-78.
8. Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric GWAS Consortium, Ripke S, Wray NR et al. A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Mol Psychiatry* 2013;18:497-511.
9. Brown GW, Harris T. Social origins of depression: a reply. *Psychol Med* 1978;8:577-88.
10. Hammen C. Stress and depression. *Annu Rev Clin Psychol* 2005; 1:293-319.
11. Monroe SM, Reid MW. Gene-environment interactions in depression research: genetic polymorphisms and life-stress polyprocedures. *Psychol Sci* 2008;19:947-56.
12. Shapero BG, Black SK, Liu RT et al. Stressful life events and depression symptoms: the effect of childhood emotional abuse on stress reactivity. *J Clin Psychol* 2014;70:209-23.
13. Clark C, Caldwell T, Power C et al. Does the influence of childhood adversity on psychopathology persist across the life course? A 45-year prospective epidemiologic study. *Ann Epidemiol* 2010; 20:385-94.
14. Brown GW, Harris TO. Depression and the serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism: a review and a hypothesis concerning gene-environment interaction. *J Affect Disord* 2008;111:1-12.
15. McGuffin P, Katz R, Bebbington P. The Camberwell Collaborative Depression Study. III. Depression and adversity in the relatives of depressed probands. *Br J Psychiatry* 1988;152:775-82.
16. Thapar A, McGuffin P. Genetic influences on life events in childhood. *Psychol Med* 1996;26:813-20.
17. Thapar A, Harold G, McGuffin P. Life events and depressive symptoms in childhood – shared genes or shared adversity? A research note. *J Child Psychol Psychiatry* 1998;39:1153-8.
18. 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.
19. Uher R. Gene-environment interactions in common mental disorders: an update and strategy for a genome-wide search. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2014;49:3-14.
20. Munafò MR, Durrant C, Lewis G et al. Gene x environment interactions at the serotonin transporter locus. *Biol Psychiatry* 2009; 65:211-9.
21. Risch N, Herrell R, Lehner T et al. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. *JAMA* 2009;301:2462-71.
22. Uher R, McGuffin P. The moderation by the serotonin transporter gene of environmental adversity in the etiology of depression: 2009 update. *Mol Psychiatry* 2010;15:18-22.
23. Karg K, Shedden K, Burmeister M et al. The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:444-54.
24. Brown GW, Ban M, Craig TK et al. Serotonin transporter length polymorphism, childhood maltreatment, and chronic depression: a specific gene-environment interaction. *Depress Anxiety* 2013; 30:5-13.
25. Uher R, Caspi A, Houts R et al. Serotonin transporter gene moderates childhood maltreatment's effects on persistent but not single-episode depression: replications and implications for resolving inconsistent results. *J Affect Disord* 2011;135:56-65.
26. Fisher HL, Cohen-Woods S, Hosang GM et al. Stressful life events and the serotonin transporter gene (5-HTT) in recurrent clinical depression. *J Affect Disord* 2012;136:189-93.
27. Culverhouse RC, Bowes L, Breslau N et al. Protocol for a collaborative meta-analysis of 5-HTTLPR, stress, and depression. *BMC Psychiatry* 2013;13:304.
28. Belsky J, Pluess M. Beyond diathesis stress: differential susceptibility to environmental influences. *Psychol Bull* 2009;135:885-908.
29. Bogdan R, Agrawal A, Gaffrey MS et al. Serotonin transporter-linked polymorphic region (5-HTTLPR) genotype and stressful life events interact to predict preschool-onset depression: a replication and developmental extension. *J Child Psychol Psychiatry* 2014; 55:448-57.
30. Eley TC, Hudson JL, Creswell C et al. Therapy genetics: the 5HTTLPR and response to psychological therapy. *Mol Psychiatry* 2012;17:236-7.
31. Keers R, Uher R. Gene-environment interaction in major depression and antidepressant treatment response. *Curr Psychiatry Rep* 2012;14:129-37.
32. Klengel T, Binder EB. Gene-environment interactions in major depressive disorder. *Can J Psychiatry* 2013;58:76-83.
33. Klengel T, Pape J, Binder EB et al. The role of DNA methylation in stress-related psychiatric disorders. *Neuropharmacology* 2014; 80:115-32.
34. Hosang GM, Uher R, Keers R et al. Stressful life events and the brain-derived neurotrophic factor gene in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2010;125:345-9.

DOI 10.1002/wps.20230

# Perspectivas fenomenológicas y neurocognitivas de los delirios: un panorama crítico

LOUIS SASS, GREG BYROM

Department of Clinical Psychology, Graduate School of Applied and Professional Psychology, Rutgers University, 152 Frelinghuysen Rd., Piscataway NJ 08854-8020, USA

Hay una considerable superposición entre la perspectiva fenomenológica y la neurocognitiva de los delirios. En este artículo analizamos primero las descripciones fenomenológicas principales de los delirios, comenzando con las ideas de Jasper en torno a la incomprendibilidad, el estado de ánimo delirante y el "pensar" alterado (autoexperiencia básica, mínima o central) en lo que él denominó "delirio propio" en la esquizofrenia. Luego analizamos estudios subsiguientes en torno a la descontextualización y el estado delirante realizados por Matussek, los cambios en el yo y el mundo en la formación del delirio, según las nociones de "apofanía" y "anástrofe" de Conrad, así como las implicaciones de las transformaciones ontológicas en la sensación de realidad percibida en algunos delirios. Acto seguido, consideramos las congruencias entre: a) modelos fenomenológicos que resaltan la alteración y la hiperflexibilidad del yo mínimo (ipseidad) y b) los modelos neurocognitivos recientes de los delirios que resaltan la desregulación de la relevancia y el error de predicción. Externamos nuestras reservas con respecto a las tendencias homogenizantes en las explicaciones neurocognitivas de los delirios (el "paradigma de la paranoia"), dadas las variaciones experienciales en los estados de delirio. En concreto, consideramos las desventajas de asumir que los delirios necesariamente o siempre implican "creencias erróneas" con respecto a hechos objetivos acerca del mundo. Por último, ofrecemos algunas recomendaciones en relación con posibles factores neurocognitivos. Los modelos actuales que resaltan la hiperrelevancia (estímulos banales experimentados como extraños) podrían beneficiarse de considerar el rol potencial de la hiporrelevancia en la formación de los delirios. La hiporrelevancia —asociada a experimentar lo extraño como si fuera banal, y tal vez con activación de la red en modo predeterminado— puede subyacer a una clase de desrealización delirante y una actitud de "todo vale". Tal actitud conduciría a la formación de delirios y sin embargo difiere significativamente de la hiperrelevancia resaltada en las teorías neurocognitivas actuales.

**Palabras clave:** Delirios, esquizofrenia, psicopatología fenomenológica, modelos neurocognitivos, desregulación de la relevancia, error de predicción, trastorno del yo, ánimo delirante.

(World Psychiatry 2015;14:164-173)

## EL ENFOQUE FENOMENOLÓGICO EN LOS DELIRIOS

El enfoque fenomenológico aborda los delirios como un *fenómeno* o su dimensión subjetiva o vivida: *qué se siente tener un delirio*. Una característica crucial de la psicopatología fenomenológica es su énfasis en el *modo, manera o forma* de la experiencia en cuestión (1,2). El contenido de una experiencia y la naturaleza supuestamente errónea de las creencias posiblemente aseveradas o asumidas por el paciente son menos importantes que *cómo* el mundo de los delirios parece ser experimentado y qué clase de realidad o existencia podría el paciente atribuirle al mismo.

Heidegger (3) designó estas últimas dimensiones de la existencia como "ontológicas" y las distinguió de los modos orientados al objeto (los que llamó "ónticos") de comprender la experiencia. Los delirios a menudo implican una mutación en el *marco de referencia ontológico* de la experiencia que puede alterar el sentido global de la existencia y el mundo, incluidos los cambios en la percepción de la clase de realidad, el tiempo, el espacio y la autoexperiencia (4-7).

La fenomenología es agudamente sensible a la *variedad* potencial de las orientaciones que un paciente "delirante" podría tener. Asimismo, resalta que los delirios pueden desafiar la comprensión fácil o la empatía por individuos normales, ya que a veces implican cambios radicales en las estructuras fundamentales y suposiciones de la experiencia humana. Los pacientes con esquizofrenia a menudo se percatan de la dificultad de transmitir sus experiencias y la probabilidad de ser mal entendidos (8). D.P. Schreber, el paciente con esquizofrenia (de una clase paranoide con grandiosidad), quien tal vez sea el paciente con delirios más famoso de todos los tiempos, habló de cuestiones que "carecen de toda analogía en la experiencia humana y que yo aprecio directamente sólo en parte con el ojo de mi mente" (9, p. 123). "Para hacerme por lo menos algo comprensible, tengo que hablar mucho en imágenes y símiles, lo que en ocasiones tal vez sea sólo *aproximadamente* correcto" (9, p. 2).

Reconocer esta diversidad y esta dificultad para la comunicación y la comprensión señala la necesidad de una exploración detallada y cualitativa de las experiencias del paciente. Esto exige

reemplazar las entrevistas estructuradas características con los formatos semiestructurados (10) que pueden esclarecer cómo los signos y los síntomas de la conducta son reflejo de "alteraciones de las estructuras de la experienciación" (11, p. 546).

## Jaspers y el "delirio propio"

La formulación de los delirios que ofrece K. Jaspers, el padre de la psicopatología fenomenológica, estableció el programa para gran parte de la teoría e investigación psiquiátrica subsiguiente. A diferencia de las aplicaciones contemporáneas del término, en el cual "delirio" se aplica a las creencias anómalas en condiciones esquizofrénicas, paranoides, maníacas, psicóticamente depresivas y trastornos orgánicos, Jaspers consideró que el "delirio propio" o "delirio primario" (1, pp. 95-98) (también conocido como "delirio verdadero") era característico de la esquizofrenia.

Los delirios "verdaderos", pensaba Jaspers, podían distinguirse de las ideas delirantes en que estas últimas podrían comprenderse dentro del concepto de la

personalidad subyacente o como exageraciones de las emociones y afectos normales. Los delirios verdaderos —que implican convicción, certeza, impenetrabilidad e imposibilidad como características (meramente) asociadas— precisan informarse de "la experiencia primaria rastreable a la enfermedad" (1, p. 96) de la cual el juicio aparentemente incorrecto es un producto secundario.

Para Jaspers, el delirio primario o verdadero implica una experiencia directa e inmediata que es no-comprensible a la luz de las experiencias o creencias previas. Está enraizado en alguna alteración indescriptible de la personalidad (en el sentido de una base estructural para la subjetividad) o modo de conciencia del paciente: "una transformación en la percepción total de la realidad que tiene una persona" (1, p. 95) que se mantiene "en gran parte incomprensible y más allá de nuestra comprensión" (1, p. 98). Esto lo distingue principalmente de la "creencia normal", "la idea sobrevaluada" y "la idea delirante" (esta última presente en algunos otros trastornos "psicóticos" lo mismo que en la esquizofrenia).

La mayor parte de las investigaciones fenomenológicas subsiguientes han seguido la directriz de Jaspers al enfocarse en los delirios del esquizofrénico, sobre todo en tres tipos de cambio global que contribuyen a la "incomprensibilidad" distintiva: estado delirante; alteración del yo básico, mínimo o central; y determinadas alteraciones en la clase de realidad aparente de las creencias delirantes".

Jaspers señaló que los delirios y las percepciones delirantes a menudo surgen de sentimientos de significación no identificada (12). Este estado psicológico que ocurre más notablemente en la esquizofrenia, conlleva sentimientos de extrañeza y tensión y de significado subjetivo y a la vez inefable: "la percepción no está alterada en sí pero hay algún cambio que envuelve todo con una luz sutil, permeante y extrañamente incierta" (1, p. 98). La segunda característica conlleva mutaciones de la experiencia básica del yo: "el individuo, aunque existe, ya no puede sentir que existe. El *pienso, luego existo* de Descartes puede todavía ser pensado en forma superficial pero ya no es una experiencia válida" (1, p. 122,578; véase también 13,14). La tercera característica del "delirio propio" (1, p. 95) o de "incomprensibilidad" esquizofrénica

(menos explícitamente señalado por Jaspers: véase 1, pp. 95,9,105,106) tiene que ver con el estado de realidad experimentado de las creencias delirantes o cuasi creencias (es decir, el grado o clase de realidad que se experimenta que tiene el mundo de los delirios).

Los delirios pueden ayudar a darle un sentido racional a lo que por lo demás se percibiría como perturbador y de lo contrario inexplicable, cambios en las bases fundamentales del mundo experiencial —es decir, de entre el sentido tortuoso de cosas que parecen "tan" desconcertantemente específicas o precisas— o plagadas de significación extraña, cósmica, intencional (15, p. 61) o de las experiencias desconcertantes de perder el propio sentido del yo, o de vivir en un mundo compartido y objetivo.

Entre los múltiples teóricos interesantes orientados a la fenomenología que en la época de Jaspers escribieron sobre los delirios (estos comprenden Minkowski, Binswanger, Ey, Rümke, entre otros (6,14,16)) están los psiquiatras P. Matussek y K. Conrad, quienes unificaron la fenomenología con la psicología Gestalt.

### **Matussek: descontextualización**

Matussek describió una "relajación del contexto perceptual natural" (17, p. 90) que permite "componentes perceptuales individuales" flotar libres del anclaje normal en unidades o escenas de sentido común; esto, a su vez, abre el camino a las atribuciones de significación exagerada o peculiar y una unificación de elementos aislados en relaciones de significado delirante que pueden ser caleidoscópicas, pero que se pueden tornar rígidas. La significación delirante suele "experimentarse directamente como inherente al objeto" (17, p. 98) como si estuviese enraizada en la percepción sensorial.

Matussek describe una combinación distintiva de pasividad con actividad. El paciente experimenta una mirada rígida, sintiéndose "que se mantiene cautivo" (17, p. 94) por el objeto o los objetos. Sin embargo, también tiene una capacidad "exagerada" para "enfocar su atención en tales detalles aislados" (17, p. 93) y de hecho puede derivar "placer" de esta "fijación de la atención" (17, p. 94) y con ello transformar más el campo per-

ceptual a través de una "mirada prolongada" difícil de sostener por los individuos normales. Un paciente miró una cordón oscilante de un interruptor de luz con tanta atención que, después de un tiempo, llegó a sentir que no era el cordón, sino la pared del fondo la que se movía de un lado a otro; esto, a su vez, condujo a la idea de que el mundo estaba llegando a su fin (17, p. 93).

Matussek hace hincapié en la descontextualización y en el encuadre de características aisladas para la "apercepción de la significación delirante" (17, p. 94) y la generación de creencias delirantes. La propia relevancia o el encuadre de aspectos específicos puede señalar que algo tiene especial importancia o que es necesario "ponderarlo", transmitiendo un aura de "contenido simbólico" intensificado (17, p. 95). El des-arraigo y una determinada desrealización también pueden permitir que estos significados emergentes vinculen más fácilmente entre sí características aisladas o significados que flotan fuera de cualquier contexto normal o práctico, y tal vez también separado de series normales de afirmaciones de la realidad. "Uno es mucho más claro sobre las relaciones de las cosas porque puede uno mirar en general la facticidad de las cosas. No existen para que uno no tenga nada que ver con ellas" (17, p. 96), dijo un paciente, quien informó un acceso especial, revelador a los significados ignorados por otros y afirmó: "mi capacidad para ver conexiones se había multiplicado en muchos tantos".

### **Conrad: apofanía y anástrofe**

K. Conrad (18) ofrece una descripción convincente de las alteraciones generales en el estado delirante. Se refiere a la primera etapa de la formación de delirios como el *trema* —jerga teatral que designa el miedo al público antes que comience el acto—. El paciente percibe que algo está por iniciar. Muy a menudo tiene una sensación de amenaza y ansiedad relacionada, depresión, inhibición o indecisión (18, pp. 93,105); también puede haber excitación anticipatoria, exaltación y euforia maniaca. Pese a algunas dificultades con la concentración, no hay nublamiento de la conciencia, sino hipervigilancia, sensaciones de estar hiperalerta (18, pp. 230,249).

Lo que suele sobrevenir en este estado delirante o predelirante es la *apofania*. "*Apofania*" proviene de la palabra griega que significa "volverse visible o manifiesto", se refiere a una sensación anormal, a veces insuportable de insignificancia —atractiva pero característica— que puede afectar al "espacio interno" (cuerpo, corriente de la conciencia) lo mismo que al "espacio externo". El paciente atribuye estos cambios al mundo externo y busca claves para volver más comprensibles los nuevos cambios imprevisibles.

A menudo el paciente experimenta el mundo como algo falso, no auténtico o insinuante, y de alguna manera referido a sí mismo: "tengo la sensación de que todo gira en torno a mí" (18, p. 161). Conrad utiliza el término *anástrofe* (literalmente: voltear o voltear hacia adentro) para captar este carácter auto-referencial, introvertido o de calidad auto-observadora, que podría denominarse una forma de "hiperreflexividad" (15).

La *apofania* y la *anástrofe* son dos lados de una moneda. Los cambios en el entorno percibido (por ejemplo, la sensación de que las cosas son raramente significativas, falsas o planeadas) desencadena la reflexión e inhibe la actividad participatoria espontánea; sin embargo, estos cambios por sí solos únicamente pueden ocurrir en la presencia de un "espasmo de reflexión" verdadero (18, pp. 167,199).

Conrad describe el avance de las alteraciones sutiles a flagrantes del espacio interno ("*apofania* interna") que ocurre durante la *anástrofe*. El enfoque en lo interior tiene de hecho un efecto *exteriorizante*, transformando las sensaciones propioceptivas y los hilos mentales internos en algo que se percibe como distanciado y extraño (15,19). Un ejemplo interesante es el descrito en un artículo clásico por Tausk y más tarde analizado por Sass como un ejemplo de la hiperreflexividad (15): la enfermedad de la paciente Natalija comenzó con experiencias leves de distanciamiento con respecto a sí misma y culminó en un delirio completamente florido con respecto a una "máquina influenciadora" distante que determinaba todos sus pensamientos, sensaciones y movimientos; cristalizó la *apofania* de su espacio interno en condiciones de "espasmo reflexivo".

Estas mutaciones se han formulado recientemente como una alteración del

yo mínimo o central o *ipseidad* (el sentido básico de existir como un *sujeto* unificado y vital de experiencia), con dos facetas complementarias: hiperreflexividad y disminución del autoafecto —también asociada a alteración en el "asimilamiento" o "sujeción" cognitiva/perceptual del mundo externo (20-22). La "hiperreflexividad" describe cómo las experiencias normalmente emergen básicas en la percatación focal, donde son experimentadas como objetos separados del yo como sujeto, en tanto que el autoafecto disminuido (también denominado autopresencia reducida) describe una sensación reducida de existir como una conciencia o cuerpo vivo que experimenta.

La autoalteración "desestabiliza la actitud ontológica natural y puede arrojar al paciente en una nueva perspectiva ontológica-existencial, un marco de referencia a menudo solipsista, ya no regulado por las certezas "naturales" en torno a espacio, tiempo, causalidad y no contradicción" (11, p. 544), facilitando de esta manera las experiencias del mundo como escenificado o dependiente de la mente, y un sentido grandioso de lograr acceso a capas de la realidad más profundas. Aunque las autoalteraciones implican calidades atmosféricas y categóricamente subjetivas, hay datos crecientes que indican que pueden medirse significativamente, y con ello cubrir la brecha de la fenomenología y las exigencias científicas de una medición fiable (23,24).

### Pruebas de la realidad y cuasi-solipsismo

Con su sensibilidad a clases de realidad subjetivamente percibidas o adscritas dentro del delirio, la fenomenología es cauta al asumir que los delirios son "creencias falsas" en torno a la realidad *externa*. Los fenomenólogos cuestionan la aplicabilidad general de la fórmula de "pruebas de realidad deficiente" estándar asumida en el DSM-IV, DSM-5, ICD-10 y gran parte de la psiquiatría.

Jaspers hizo la observación sobre "la incorregibilidad de la esquizofrenia específica" de los delirios (verdaderos) y su tendencia peculiar a asociarse a irrelevancia para la acción ("inconsecuencialidad"): "La realidad [para el paciente] no siempre conlleva el mismo significado

que el de la realidad normal... De ahí que la actitud del paciente hacia el contenido de su delirio sea en ocasiones singularmente inconsecuente... La creencia en la realidad puede fluctuar en todos los grados, desde un simple juego con posibilidades a través de una doble realidad —lo empírico y lo delirante— hasta las actitudes inequívocas en las cuales el contenido delirante reina como la única y absoluta realidad" (1, p. 105-106).

Sin embargo, aun cuando los delirios reinen como "únicos y absolutos", no está claro que necesariamente sean experimentados dentro de la "actitud natural" —la orientación de sentido común que considera los objetos y las personas como objetivamente reales e intersubjetivamente disponibles— (2,25). Vale la pena de hacer notar que los pacientes que afirman absoluta *confianza* en su delirio, pueden no obstante *no acometer la acción* implicada. Schreber, por ejemplo, a menudo no hace afirmaciones en torno al mundo externo o interpersonalmente compartido, afirmaciones que podrían apoyarse o refutarse por indicios independientes de la experiencia en sí. Sus creencias delirantes a menudo se describen en una forma que les confiere un coeficiente de subjetividad —como cuando habla de apreciar sus experiencias psicóticas "sólo en parte con el ojo de mi mente", o "el ojo interno" (9, pp. 110,123,136,157,234,235,312)—. En ocasiones incluso hace la afirmación subjetivista o cuasi-divina de que "ver" —la percatación en sí— está "confinado a mi persona y al entorno inmediato" (9, p. 322).

Si se considera el delirio en el contexto de algo parecido a una actitud natural (subjetivamente experimentada), uno debe actuar en relación con esa creencia. Pero si el delirio se percibe que es sólo cierto *para mí*, en el ojo de mi mente y sólo para mí (o, al menos, sólo para mí y mis otros *delirantes*), se resuelve la contradicción: uno difícilmente necesita buscar indicios para alguna experiencia (que en algunos aspectos se parece a una realidad imaginaria) que no argumente en torno a la realidad intersubjetiva normal; difícilmente se emprenderán acciones en la *realidad* con respecto a lo que uno percibe que existe en un dominio puramente o cuasi-virtual.

Esto proporciona una forma fenomenológica de explicar por lo menos *algunos casos* de la famosa "doble contabili-

dad" de la cual Bleuler (26) hablaba. La propia irrealidad del mundo de los delirios puede, de hecho, ser la característica que más lo recomienda, tal vez proporcionando en *algunos casos* la motivación más profunda para permanecer en el mundo del delirio —como Sartre lo señala en torno al "soñador patológico" que de esta manera escapa a las ansiedades y exigencias de la experiencia en el mundo real— (15,17,28).

## Resumen

El enfoque fenomenológico se ha dirigido casi exclusivamente a los delirios en la esquizofrenia, los que (al contrario del uso actual) a veces se comprenden como los únicos "delirios verdaderos". Las descripciones fenomenológicas del estado/atmósfera delirantes describen la relajación del contexto perceptual, enlaces promiscuos entre elementos descontextualizados, una sensación de estar en el centro de las cosas e hiperreflexividad alienante.

Tal perspectiva ayuda a esclarecer cómo los delirios paranoides, metafísicos, relacionados con influencias, corporales y solipsistas —aunados a la alteración de la experiencia del yo, la intersubjetividad y la realidad percibida— podrían desarrollarse sobre la base de cambios estructurales u ontológicos generales asociados al estado delirante y sus consecuencias. Se podría plantear si constituyen características heterogéneas y en qué grado se derivan o reflejan alguna alteración central. La noción de la alteración de ipseidad (20,22,29) es una hipótesis acerca de tal *generador de problemas* (véase 21,23).

## ENFOQUES NEUROCOGNITIVOS

Volvamos ahora a una consideración, desde el punto de vista del fenomenólogo, de las teorías neurocognitivas actuales del delirio. Nos enfocamos en los destacados representantes recientes de dos dominios: a) la hipótesis fenomenológica del yo mínimo o alteración de la ipseidad (20) y la hiperreflexividad/alienación (15) antes descrita; b) los modelos neurocognitivos (30) que postulan la relevancia anómala (31) y el error de predicción que ofrecen Fletcher y Frith (32) y sobre todo Corlett et al (33), para

más tarde abordar los esfuerzos por relacionar el concepto del modo predeterminado con la esquizofrenia y los delirios (34-36).

Consideramos tres problemas un poco superpuestos: a) la congruencia —dentro de ciertos límites destacados— entre las perspectivas fenomenológicas y el error de predicción y los modelos de desregulación de la relevancia; b) la tendencia problemática de las descripciones neurocognitivas contemporáneas (así como cognitivas-conductuales para adoptar una perspectiva homogenizante e insuficientemente "ontológica" sobre el "delirio"; c) en algunas formas, la fenomenología podría ampliar la visión neurocognitiva contemporánea, expandiendo la gama de hipótesis evaluables. Dado el enfoque de la fenomenología sobre los delirios en la esquizofrenia, abordamos en su mayor parte ese síndrome o trastorno específico.

## Compatibilidad de la fenomenología con el error de predicción y descripciones de la desregulación de la relevancia

El modelo de error de predicción presupone que los principios de la inferencia bayesiana (método mediante el cual las estimaciones de la probabilidad continuamente se actualizan a medida que se necesita evidencia adicional), desempeña un papel decisivo en la percepción y el aprendizaje humanos. Aplicado al delirio, el modelo introduce tres postulados.

El primero es que el paciente experimenta una sensación exagerada de distanciamiento, novedad o sorpresa —debido a la "señalización de error de predicción alterada" (37, pp. 2387,2388) — de la significación de lo que en términos objetivos son discrepancias menores entre las expectativas perceptuales y las aferencias perceptuales, con ello "engendrando error de predicción donde no debe haber ninguno" (33, p. 357) ("ruido en los mecanismos de aprendizaje predictor").

El segundo es que este sentido desconcertante de anomalía según el cual las "señales ambientales redundantes o irrelevantes" (33, p. 347) parecen no obstante "extrañas y siniestras", fácilmente da lugar a delirios que sirven para explicar el sentido de anomalía.

El tercero es que este énfasis excesivo o sobre-"ponderación" (32) también desvía expectativas perceptuales y cognitivas futuras ("creencias propias empíricas" (33, p. 347)) en direcciones no realistas, disfuncionales, a menudo delirantes, debido a la influencia distorsionadora de los estímulos que debieran haberse filtrado como irrelevantes o inconsecuentes (como simple ruido) y el intento por comprender la experiencia anómala. Debido a que "los errores son falsos" (32, p. 55), ninguna descripción de la actualización asociada de creencias puede alguna vez modelar adecuadamente el mundo: por consiguiente "los errores de predicción se propagarán aún más en el sistema a niveles cada vez más altos de abstracción". Las disfunciones en el sistema mesocorticolímbico de la dopamina, la corteza prefrontal derecha y la transmisión de glutamato pueden subyacer a estos procesos dinámicos.

La formulación del error de predicción por Corlett et al (33) ofrece una descripción neurobiológica rica y estimulante. Los investigadores establecen como propósito proporcionar un modelo exhaustivo y unificador, postulando "una disfunción singular" (33, p. 361) o "una disfunción de error de predicción de un solo factor para la formación y el mantenimiento del delirio" subyacente a todos los delirios entre los diferentes grupos diagnósticos, un punto de vista congruente con un "enfoque orientado a la manifestación" (38, p. 221) y con las iniciativas del National Institute of Mental Health de Estados Unidos para enfocarse en los síntomas como "conductas problemáticas" (39, p. 635) y sistemas anómalos que implementan la psicopatología" (39, p. 633), más que los síndromes (40). Nuestra propia preferencia es por trascender esta polaridad potencialmente engañosa entre síntomas y síndromes, resaltando cómo los "síndromes" (como la esquizofrenia) pueden encarnar diferentes modelos generales de vida psicológica que pueden hacer que los síntomas (como los delirios) sean más heterogéneos de lo que por lo demás parecerían.

La compatibilidad de las descripciones fenomenológica y de error de predicción (y relacionados) en dos artículos sobre la desregulación de la relevancia y la vigilancia de la fuente como posibles correlaciones neurocognitivas de la alteración del yo mínimo/ipseidad resaltados

por los fenomenologistas (41,21; véase también en 43 un análisis alternativo de fenomenología/neurobiología/delirio). Aunque el modelo de Corlett et al (33) hace hincapié sobre todo en el "error de predicción", incorpora tanto la teoría de la relevancia anómala de Kapur (31) como el modelo de vigilancia de fuente de Frith (44-46).

Ya en 1992, Sass (15) analizó las descripciones neurocognitivas congruentes con su énfasis en los aspectos "hiperreflexivos" y alienados de la subjetividad esquizofrénica; vinculó la última directamente con las descripciones fenomenológicas de la formación de delirios por Conrad y Matussek, con el modelo de Hemsley y Gray de las expectativas alteradas ("debilitamiento de la influencia de regularidades" que normalmente orientan y constriñen los procesos perceptuales persistentes) (47, p. 18; 15, p. 69); y la "retroalimentación de intenciones voluntarias" eferentes reducidas de Frith (45) (retroalimentación neurocognitiva que le indica a uno que el movimiento del propio cuerpo es una acción intencional) (15, p. 435) minando las autoexperiencias normales de la posesión y el control.

Desde luego, los detalles importantes del modelo neurocognitivo se han modificado en las últimas dos décadas. Los procesos psicológicos postulados ahora no son muy diferentes, no obstante, ya que el elemento clave tanto de la hipótesis de expectativa de Hemsley (prominentemente citado por Corlett et al, 33) como el modelo de modelo de error de predicción actual es una "incongruencia entre la expectativa y la experiencia" (33, p. 345) y la prominencia consecutiva de la relevancia (inadecuada) y la sorpresa. Corlett et al (48) presentan su modelo de error de predicción bayesiano como una extensión, en términos de "neuroquímica subyacente" de las perspectivas ofrecidas por Hemsley y Kapur. Sass (15,49) señala que esta alteración de las expectativas afectaría a la experiencia no solo del mundo externo (énfasis original de Hemsley; *apofanía externa* de Conrad), sino también del yo central y el cuerpo vivido (*apofanía interna* de Conrad). Aunque estos aspectos del yo no son resaltados en la descripción de la desregulación de la relevancia por Kapur (31), el problema de la mediación se describe ampliamente en la teoría del error de predicción, de manera que los

errores de predicción en la acción auto-generada explican tanto los delirios del control motor, como el sentido excesivo de mediación (33).

Sin embargo, vale la pena hacer notar que los fenomenólogos han hecho hincapié (por ejemplo, 15) en la contribución potencial de la autoexperiencia alterada, sobre todo del cuerpo vivido o el esquema del cuerpo (percatación del cuerpo implícitamente percibido que sirve de *fondo* a nuestra experiencia del mundo) hasta *constituir* las transformaciones ontológicas *globales*, tales como las que pertenecen al mundo externo, inherentes al estado delirante o formación de delirios. Estas transformaciones ontológicas, expresadas y fundamentadas en distorsiones del cuerpo vivido (como un lugar del yo básico), en cualquier caso, son consideraciones necesarias para explicar la "anomalía" (50) de muchos delirios y experiencia más general del *esquizofrénico*, lo que parece ser menos una cuestión de amenaza directas del entorno mundano que alteraciones más fundamentales de la experiencia del yo, el cuerpo vivido o el mundo. De hecho, muchos delirios del esquizofrénico están íntimamente entrelazados con formas corporales alteradas de ser, que en un sentido expresan (51).

Considérese el delirio de la máquina influenciadora clásico de Natalija y el mundo delirante solipsista de Schreber de "nervios" y "rayos". Cada uno manifiesta, en una forma muy flagrante, la experiencia de estar alienado de las propias sensaciones y movimientos corporales y mentales (y a la vez también toma estas sensaciones y movimientos — incluso la propia subjetividad— como objetos principales de atención) junto con la desrealización concomitante del mundo externo (15,28).

Tales delirios podrían ser mejor captados por las perspectivas que favorecen enfoques "activados" o "encarnados radicales" sobre la cognición (52,53) inspirados por el énfasis de la fenomenología —sobre todo la de Merleau-Ponty (54)— en cómo la experiencia del mundo está impregnada del propio sentido implícito de las capacidades y disposiciones corporales del perceptor. Aquí hay por lo menos la *apariencia* de conflicto con las formulaciones de error de predicción más de aspecto intelectualista, por ejemplo, considerar la "inferencia falsa" (33, p. 346, énfasis añadido) y las

"creencias" inadaptadas que *malinterpretan* el mundo" con "creencias" definidas (dentro del modelo bayesiano) como la "probabilidad subjetiva de que alguna "proposición sobre el mundo es correcta" (32, p. 50, énfasis añadido).

Las "creencias" y "proposiciones" en cuestión pertenecen a la acción/percepción corporal espontánea y no obstante se describen sobre el modelo de conjetura intelectual o formulación, lo que hace recordar las "conjeturas y refutaciones" explícitas de la teorización científica (55; véase también 56 y crítica del intelectualismo de Merleau-Ponty (54)); parecen pertenecer a hechos *dentro* del mundo, más que a alteraciones en los fundamentos globales de las estructuras del mundo del yo. Más cercano al espíritu de la fenomenología (o por lo menos su vocabulario) es el intento de vincular las alteraciones de la precisión predictora con la "autopresencia" (ipseidad) reducida y, a su vez, con los delirios asociados (57).

Vemos, entonces, que existe una compatibilidad sustancial entre las descripciones neurocognitivas y fenomenológicas contemporáneas. Sin embargo, la fenomenología con su compromiso hacia las dimensiones subjetivas resalta el rol *constitutivo* de la autoexperiencia básica y los aspectos ontológicos del estado delirante como cruciales para caracterizar los delirios.

## El paradigma de la paranoia

Nuestro segundo punto critica la tendencia a ver el "delirio" (utilizando este término en el sentido contemporáneo amplio) como un fenómeno distintivo, incluso modular, y asumir la posibilidad de una descripción unificadora que abarque entidades diagnósticas de fase de enfermedad, ofreciendo "una explicación unificadora de los delirios con contenidos discrepantes" (33, p. 346) mediante la postulación de una "disfunción singular" (33, p.361) o "un factor único".

Reconocemos el ingenio y la sutileza teórica notable, sobre todo de las hipótesis de Corlett et al (33) basadas en un modelo de error de predicción global que considera la mente y el cerebro como una máquina de inferencias. Sin embargo, para nosotros el modelo de error de predicción bayesiano carece de la vali-

dez aparente como una descripción de (por lo menos) los delirios como los que conllevan profunda culpa, muerte o desintegración corporal, o prosperidad y poder, que son comunes en la depresión grave y la manía, o de la grandiosidad subjetivista y revelación metafísica que se observa en algunos pacientes crónicos/aislados con esquizofrenia (58,59). Tales delirios al parecer probablemente están vinculados más decisivamente a diferentes estados psicológicos, no la "experiencia poderosa e incómoda" (33, p. 353) de la incertidumbre y la sorpresa, sino más bien la auto-ira, la desesperación, la desvitalización, la euforia o las posibilidades de grandiosidad o asombro inherentes al aislamiento solipsista. El énfasis en la sorpresa, la novedad y la extrañeza pueden aplicarse mejor a los delirios paranoides, que representan lo que denominamos el "paradigma de la paranoia": la tendencia a ver las creencias literales en torno a amenazas externas o ataque como constitutivas de un caso prototípico de delirio.

Los delirios paranoides y de persecución a menudo ocurren en la esquizofrenia y en los trastornos delirantes (60,62), los que, en términos históricos, son los trastornos delirantes "por excelencia"; son comunes en las psicosis afectivas y en determinados trastornos neurológicos (33). Este es un motivo por el cual tales delirios también desempeñan un rol desproporcionado en inspirar teorías neurobiológicas y cognitivas. Otro motivo tiene que ver con la comprensibilidad y por lo menos posibilidad racional (calidad no anómala) de muchos delirios paranoides (sobre todo fuera de la esquizofrenia): esto significa que se conforman más fácilmente a las suposiciones psiquiátricas de sentido común y normal en torno a la naturaleza de las creencias. Sin embargo, esta comprensibilidad puede alinear esta clase de delirio con lo que Jaspers denominó una "idea delirante", algo que puede "comprenderse vívidamente lo suficiente como una exageración o disminución de fenómenos conocidos" (1, p. 577) (es decir, exploración de la ansiedad y sentido de amenaza).

Hay quienes resaltarían que los delirios psicóticos no son, de hecho, categóricamente diferentes de lo que Jaspers denominó ideas "delirantes", ideas sobrevaluadas y creencias normales (34). Tal punto de vista ha influido en los modelos cognitivos de los delirios (65),

la psicoterapia cognitiva conductual (CBT) de los delirios (66), la medición psicométrica de los delirios (67) y las tentativas neurocognitivas de modelar los delirios como "creencias inadaptadas que representan incorrectamente al mundo" (33, p. 346). La suposición operativa es que todos estos fenómenos yacen en un proceso continuo y que todos implican afirmaciones en torno al mundo que el paciente considera más o menos desde dentro de la "actitud natural" (subjetivamente experimentado). Tiene mérito cuestionar las afirmaciones absolutas y categóricas. Sin embargo, como se indicó, considerar las dimensiones vivenciadas de las experiencias delirantes clave, señala la importancia de apreciar determinadas diferencias cualitativas con respecto a las afirmaciones sobre la realidad implícita o experiencias de la realidad.

*Algunos delirios*, sobre todo los de persecución, bien pueden implicar "creencias erróneas" que impulsan a la acción. Sin embargo, como lo señalan las observaciones de Jaspers, no todos son de esta índole. Muchos pacientes con esquizofrenia, sobre todo tal vez los individuos aislados, describen formas de contabilidad doble o subjetivación cuasi-solipsista (27,28). Los pacientes con delirios de grandiosidad y basados en la culpa tienen menos probabilidades de actuar basándose en sus delirios, pese a que están más seguros y más impenetrables a los indicios en torno a lo contrario (68,69; véase también 70,71). Tales delirios pueden pertenecer a lo que el paciente experimenta (aunque en forma ambigua) que ocurre sólo en otra realidad donde las fuentes habituales de refutación -o motivaciones para la acción- se vuelven irrelevantes desde el punto de vista fenomenológico y lógico, o al menos dudosas. Esto exige una distinción entre los delirios empíricos u ónticos y los de un carácter más autista, solipsista u ontológico (4,15,28,72). Sin embargo, ambos deben reconocerse como tipos ideales, que implican posibilidades transicionales y superpuestas, más que formas dicotómicas. Los científicos cognitivos tienden a basar sus modelos de formación de delirio en la lógica formal y en nociones en torno al descubrimiento científico (por ejemplo, 73). Sin embargo, una vez que se reconocen las limitaciones del modelo de creencias o "paradigma de paranoia", las nociones de la experiencia estética o

imaginativa pueden parecer igualmente o más relevantes (27,58).

En consecuencia, por lo menos algunos delirios, sobre todo en la esquizofrenia, no son casos directos de creencia errónea, en el sentido habitual del término o de "inferencia falsa" (33, p. 346) que "representan erróneamente" la realidad objetiva. Reconocer esto debiera forzarnos a plantear interrogantes en torno a las alteraciones patológicas subyacentes (por ejemplo, el rol de las "disfunciones" hipotéticas o sesgos en los procesos cognitivos, incluidas las supuestas "anomalías del razonamiento", las "alteraciones del razonamiento descendente" o las lesiones en la "evaluación de creencias" del cerebro) y también con respecto a los posibles tratamientos psicológicos (por ejemplo, ¿puede ser la contraevidencia ofrecida realmente el elemento terapéutico verdadero en la CBT exitosa para la psicosis (74)?

### Expansión del rango de las hipótesis neurocognitivas

La tendencia a concebir los delirios en términos de hiperrelevancia y sorpresa, que suelen implicar un sentido de amenaza óntica en la realidad externa, puede estar relacionada con una determinada asimetría dentro de la explicación del error de prescripción.

Tanto Fletcher como Frith (32) y Corlett et al (33) reconocen que el error de predicción puede ser lamentable por la supraponderación, pero también por la *infraponderación* o *menos* énfasis del error de predicción o la anomalía perceptual. En consecuencia, Fletcher y Frith (32) habla de una "respuesta relativamente aumentada a estímulos que debieran ser neutrales" (32, p. 53), pero también de "respuesta relativamente suprimida a estímulos que [dado que son inesperados] debieran ser relevantes e importantes", señalando evidencia para ambos en la esquizofrenia (véase también 37). Pese a este reconocimiento, sus descripciones de la formación del delirio claramente resaltan la señalización de error de predicción *exagerada*; como "la señalización ascendente excesiva" (48, p. 517) o la "novedad anómala señala la atención al impulso" (33, p. 347) o "captura la atención" (32, p. 55) exigiendo "una explicación o una actualización de la creencia...lo cual, a su vez, forma el germen de una creencia delirante".

Una característica notable de la índole característicamente paradójica de la esquizofrenia es que las personas esquizofrénicas parecen inusualmente capaces no solo de considerar que lo banal es extraño (lo cual estaría de acuerdo con la hiperrelevancia), sino también de ver como extraño lo banal (*hiporrelevancia*).

Sass (15) cita la investigación no muy tomada en cuenta de Polyakov (75) sobre las alteraciones del "pronóstico de probabilidad". Utilizando estudios taquitoscópicos, Polyakov demostró una apertura exagerada en la esquizofrenia: una capacidad acentuada para identificar con rapidez, aceptar y tomar con calma fenómenos que a la mayoría de las personas les resultarían anómalos, extraños, al grado de ser difíciles de reconocer. Tendencias relacionadas son mencionadas por Fletcher y Frith y por Corlett et al, quienes hablan, respectivamente, de estados oníricos en los cuales las experiencias "suelen ser anómalas y a la vez aceptadas sin duda" (32, p. 52) y de capacidad intensificada en la esquizofrenia, para reconocer una máscara cóncava, más que "corregir" la conectividad estándar de una cara (33, p. 351). Sin embargo, no relacionan claramente esta propensión (para tomar las anomalías con calma) a los delirios.

Señalamos que esta última propensión a menudo puede fomentar una actitud —llamémosla orientación de "todo vale"— que está íntimamente relacionada con la pérdida característicamente esquizofrénica del sentido común o de la autoevidencia natural (76,77) y por tanto también con la formación de delirios. Una orientación de "todo vale" obviamente subyace al fundamento global en la realidad habitual del sentido común que ordinariamente refuerza nuestra capacidad para reconocer y rechazar aquello que es eminentemente implausible; de ahí que esta orientación puede facilitar la génesis, la aceptación y la persistencia de significados objetivamente implausibles y conexiones que pueden ser centrales en la formación del delirio, sobre todo en algunos delirios "anómalos" y solipsistas característicos de la esquizofrenia. La falta de limitaciones puede fomentar una especie de "libertad patológica" (15, p. 127) que es característica de la esquizofrenia. Recordando al paciente de Matussek: "Uno es mucho más claro sobre la relación de las cosas, porque se puede mirar la factici-

dad de las cosas" (17, p. 96). En este sentido, podrían subyacer algunos, aunque no todos, los casos del estilo llamado de "saltar a conclusiones" que estudian los teóricos de la CBT.

Este modo de experiencia -"anómalo como banal"- puede asociarse a una infraponderación más que a una supraponderación de la significación de los errores de predicción, que implica patrones distintivos de actividad en las vías neurales y en los neurotransmisores como la dopamina y el glutamato. Desde el punto de vista psicológico, puede asociarse al aislamiento pasivo y la hiperpercatación, tal vez caracterizada menos por el énfasis excesivo que por la *indiferencia* relativa a la anomalía. La ipseidad o experiencia mínima de sí mismo parece probablemente alterada en este modo de todo vale predeterminado, tal vez en la dirección de la desconexión y la presencia reducida o vitalidad. Asimismo, esta orientación puede tener alguna relación con lo que se ha denominado la actividad de "red en modo predeterminado" (DMN) que ya se ha visto relacionada con la generación de síntomas positivos, alucinaciones y posiblemente también delirios (36,78-80).

El DMN —identificado inicialmente por Raichle (81) en 2001— es activado cuando hay una retirada de la actividad práctica, orientada al mundo, a favor del procesamiento autorreferencial, el recuerdo autobiográfico y la distracción de la mente (62,83). La red incluye la corteza prefrontal medial, la corteza cingulada posterior/retroesplénica y los lóbulos parietales inferiores izquierdo y derecho (36). Diversos expertos han mencionado un "toma y daca" entre el DMN y los sistemas de "tareas positivas" (patrones recíprocos de activación y desactivación") (82, p. 1276), ya que el DMN normalmente suprime los sistemas de atención y relevancia o los sistemas de red ejecutiva central (que implican regiones de la corteza prefrontal dorsolateral y regiones parietales) activadas en situaciones que precisan selección de la respuesta y la memoria operativa que supuestamente aumentan la ponderación de las percepciones anómalas (84).

Resulta interesante que en la esquizofrenia parezca haber una desactivación deficiente del DMN aun cuando tales personas estén atendiendo a estímulos externos (36,84,85), lo que indica "una menor participación en el mundo exter-

no" (82, p. 1276). Este hallazgo indica que puede prevalecer un estado onírico de introversión o una orientación subjetivista, incluso durante la participación ostensible en la acción práctica.

La importancia de esta especie de orientación introvertida es descrita por Sass (15) en relación con la "hipofrontalidad" (desactivación de la corteza prefrontal dorsolateral) que a menudo se observa en la esquizofrenia. Sass argumentó que esta hipofrontalidad debiera comprenderse no como una disminución de las funciones superiores o más abstractas (un punto de vista estándar en esa época), *sino más bien* como una retirada de la "acción dirigida a metas" (15, p. 389), "orientación al mundo externo" o cognición pragmática de preferencia a "modos de cognición más introvertidos y desprendidos" (15, p. 556), modos que podrían subyacer a las "transformaciones del yo y el mundo" características (15, p. 390) que ocurren en esquizofrenia, incluida la desorganización perceptual, la relevancia anormal y la introversión que conduce a delirios y alucinaciones.

Gerrans (34) ha ofrecido un análisis original pero compatible del rol del modo predeterminado en generar delirios. Si bien hace hincapié en la supresión de la "prueba de la realidad", hablamos de una modalidad ontológica alterna en la cual se suspende la realidad intersubjetiva.

Por consiguiente, puede haber por lo menos dos modalidades anormales ("supraponderación" e "infraponderación" de los errores de predicción) aparentemente opuestas, ambas comunes en la esquizofrenia y ambas relacionadas con la aparición de delirios, aunque no necesariamente delirios del mismo tipo. Sin embargo, ¿qué hay de la relación entre estos dos modos?

Una posibilidad congruente con Kapur (31), Fletcher y Frith (32) y Corlett et al (33) es que la supraponderación tendría prioridad patogénica, apareciendo primero y luego dando lugar a una infraponderación que resulta de la fatiga o de la retirada. Desde el punto de vista neurobiológico, la hiperactivación de la red de relevancia iría seguida de la hiperactivación del DMN y supresión concomitante de los sistemas de relevancia y atención. Desde el punto de vista psicológico, la hiperpercatación ansiosa de la anomalía, iría seguida de retirada psicológica o no reactividad, tal vez porque la

extrañeza constante acostumbra a la persona a la extrañeza sobre lo extraño. Sin embargo, en algunos pacientes esquizofrénicos —tal vez los de un tipo más "desorganizado" y con inicio insidioso— la orientación "todo vale" podría ser más crucial para la formación inicial de los delirios. Los delirios son menos prominentes en estos pacientes, pero ciertamente ocurren, y desde luego exigen una explicación en cualquier descripción exhaustiva.

Sin embargo, otra probabilidad es que una clase de orientación "todo vale" podría tener una relación más *intrínseca* con la experiencia banal como anómala. Muchos pacientes podrían reconocer claramente o tal vez percibir —a cierto nivel de percatación implícita pero abarcadora (ontológica) — que un mundo en el cual las cosas surgen como relevantes sin un motivo aparente (banales como extrañas, debido a la "supraponderación") es, de hecho, un mundo distintivamente diferente que implica diferentes "sensaciones de ser" (86,87) y en el cual se suspenden las suposiciones normales o los criterios de realidad. El hecho mismo de estos cambios socavaría la "actitud natural", conduciendo a sensaciones de que el mundo es algo irreal y por tanto ya no está sujeto a las limitaciones normales de la lógica y el realismo.

Tal vez entonces, incluso sin una infraponderación de los errores de predicción bayesianos, podría haber un cambio a una actitud de "todo vale", no obstante que alguien también podría *diferir* del "todo vale" más puramente permisivo, menos impulsado por la ansiedad del paciente desorganizado con esquizofrenia prototípico. Esto concordaría con algunos hallazgos que indican una disminución de la conectividad en la red funcional en la esquizofrenia, sobre todo la supresión mutua reducida entre las redes de relevancia y el modo predefinido (84), de manera que "los sistemas normalmente inhibidos por la DMN (por ejemplo, el sistema de relevancia) pueden escapar a su control" (82, p. 1276), lo que permite la activación simultánea de la DMN y el sistema de relevancia.

Desde luego, estamos en el dominio de la conjetura. Estas hipótesis derivan, en gran medida, de los propios informes de los pacientes y de conjeturas teóricas basadas en la filosofía fenomenológica y la psicopatología. Sin embargo, también

están basadas en hallazgos neurobiológicos e hipótesis de la neurociencia contemporánea.

## Resumen

La perspectiva fenomenológica es congruente y se ha anticipado a muchos aspectos de los enfoques neurocientíficos contemporáneos sobre los delirios, incluidos los modelos que resaltan la desregulación de la relevancia, el error de predicción y la hiperactivación del DMN.

Un enfoque fenomenológico respalda la relevancia, para muchos delirios, del modelo ahora destacado de supraponderación del error de predicción, en tanto que a la vez indica otros aspectos y vías de la formación de los delirios que no son abordados por este modelo. Estos últimos comprenden formas distorsionadas de ipseidad o yo mínimo y también alteraciones de las dimensiones ontológicas no estudiadas fuera de la fenomenología, tales como la desrealización total, el solipsismo y una orientación de "todo vale".

En nuestra opinión, la diversidad de estos factores plantea dudas en torno a la conveniencia de ver los delirios como un fenómeno unitario, sea en términos experienciales, psicológicos o neurobiológicos.

## Agradecimiento

Los autores agradecen a P. Gerrans y J. Parnas por sus comentarios útiles a un borrador previo del artículo.

## Bibliografía

1. Jaspers K. General psychopathology, 7th ed. Chicago: University of Chicago Press, 1997/1963.
2. Sass LA, Pienkos E. Delusions: the phenomenological approach. In: Fulford W, Davies M, Graham G et al (eds). Oxford handbook of philosophy of psychiatry. Oxford: Oxford University Press, 2013: 632-57.
3. Heidegger M. Being and time. Albany: State University of New York Press, 2001/1962.
4. Bovet P, Parnas J. Schizophrenic delusions: a phenomenological approach. Schizophr Bull 1993;19:579-97.

5. Parnas J, Sass LA. Self, solipsism, and schizophrenic delusions. Philos Psychiatr Psychol 2001;8:101-20.
6. Rümke HC. Significance of phenomenology for the clinical study of sufferers of delusion. In: Morel F (ed). Psychopathologie des delires (papers from Congress International de Psychiatrie). Paris: Hermann, 1950:174-209.
7. Sass LA. Heidegger, schizophrenia and the ontological difference. Philos Psychol 1992;5:109-32.
8. Møller P, Husby R. The initial prodrome in schizophrenia: searching for naturalistic core dimensions of experience and behavior. Schizophr Bull 2000;26:217-32.
9. Schreber DP. Memoirs of my nervous illness. Cambridge: Harvard University Press, 1988.
10. Nordgaard J, Sass LA, Parnas J. The psychiatric interview: validity, structure, and subjectivity. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2013;263:353-64.
11. Henriksen MG, Parnas J. Self-disorders and schizophrenia: a phenomenological reappraisal of poor insight and noncompliance. Schizophr Bull 2014;40:542-7.
12. Fuchs T. Delusional mood and delusional perception – a phenomenological analysis. Psychopathology 2005;38:133-9.
13. Berze J, Gruhle HW. Psychologie der Schizophrenie. Berlin: Springer, 1929.
14. Ey H. Schizophrenie: etudes cliniques et psychopathologiques. Le Ptesis Robinson: Synthelabo, 1996.
15. Sass LA. Madness and modernism: insanity in the light of modern art, literature, and thought. New York: Basic Books, 1992.
16. Tatossian A. La phenomenologie des psychoses. Paris: L'Art du Comprendre, 1997.
17. Matussek P. Studies in delusional perception. In: Cutting J, Shepherd M (eds). The clinical roots of the schizophrenia concept. Cambridge: Cambridge University Press, 1987:89-104.
18. Conrad K. Die beginnende Schizophrenie: Versuch einer Gestaltanalyse des Wahns. Stuttgart: Thieme, 1958.
19. Fuchs T. Delusional mood and delusional perception – a phenomenological analysis. Psychopathology 2005;38:133-9.
20. Sass LA. Phenomenology as description and as explanation: the case of schizophrenia. In: Schmicking D, Gallagher S (eds). Handbook of phenomenology and cognitive science. Dordrecht: Springer, 2010:635-54.
21. Sass LA. Self-disturbance and schizophrenia: structure, specificity, pathogenesis (current issues, new directions). Schizophr Res 2014;152:5-11.
22. Sass LA, Parnas J. Schizophrenia, consciousness, and the self. Schizophr Bull 2003;29:427-44.

23. Parnas J, Henriksen MG. Disordered self in the schizophrenia spectrum: a clinical and research perspective. *Harv Rev Psychiatry* 2014;22:251-65.
24. Parnas J, Moller P, Kircher T et al. EASE: Examination of Anomalous Self-Experience. *Psychopathology* 2005;38:236-58.
25. Husserl E. Ideas pertaining to a pure phenomenology and to a phenomenological philosophy: first book. Dordrecht: Kluwer, 1983.
26. Bleuler E. Dementia Praecox or the group of schizophrenias. New York: International Universities Press, 1950.
27. Sass LA. Delusion and double bookkeeping. In: Fuchs T, Breyer T, Mundt C (eds). *Karl Jaspers' philosophy and psychopathology*. New York: Springer, 2014:125-47.
28. Sass LA. The paradoxes of delusion: Wittgenstein, Schreber, and the schizophrenic mind. Ithaca: Cornell University Press, 1994.
29. Sass L, Parnas J, Zahavi D. Phenomenological psychopathology and schizophrenia: contemporary approaches and misunderstandings. *Philos Psychiatr Psychol* 2011;18:1-23.
30. Murray G. The emerging biology of delusions. *Psychol Med* 2011;41:7-13.
31. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160:13-23.
32. Fletcher PC, Frith CD. Perceiving is believing: a Bayesian approach to explaining the positive symptoms of schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:48-58.
33. Corlett P, Taylor J, Wang X et al. Toward a neurobiology of delusions. *Prog Neurobiol* 2010;92:345-69.
34. Gerrans P. Delusional attitudes and default thinking. *Mind & Language* 2013; 28:83-102.
35. Gerrans P. Pathologies of hyperfamiliarity in dreams, delusions and *deja vu*. *Front Psychol* 2014;5:97.
36. Whitfield-Gabrieli S, Ford JM. Default mode network activity and connectivity in psychopathology. *Annu Rev Clin Psychol* 2012;8:49-76.
37. Corlett PR, Murray GK, Honey GD et al. Disrupted prediction-error signal in psychosis: evidence for an associative account of delusions. *Brain* 2007;130:2387-400.
38. Bentall R. Madness explained: why we must reject the Kraepelinian paradigm and replace it with a 'complaint-orientated' approach to understanding mental illness. *Med Hypotheses* 2006;66:220-33.
39. Sanislow CA, Pine DS, Quinn KJ et al. Developing constructs for psychopathology research: Research Domain Criteria. *J Abnorm Psychol* 2010;119:631-9.
40. Carpenter W. How the diagnosis of schizophrenia impeded the advance of knowledge (and what to do about it). In: Silverstein SM, Maghaddam B, Wykes T (eds). *Schizophrenia: evolution and synthesis*. Cambridge: MIT Press, 2013:49-62.
41. Nelson B, Whitford T, Lavoie S et al. What are the neurocognitive correlates of basic self-disturbance in schizophrenia?: Integrating phenomenology and neurocognition. Part 1 (Source monitoring deficits). *Schizophr Res* 2014;152:12-9.
42. Nelson B, Whitford T, Lavoie S et al. What are the neurocognitive correlates of basic self-disturbance in schizophrenia?: Integrating phenomenology and neurocognition. Part 2 (Aberrant salience). *Schizophr Res* 2014;152:20-7.
43. Mishara AL, Fusar-Poli P. The phenomenology and neurobiology of delusion formation during psychosis onset: Jaspers, Truman symptoms, and aberrant salience. *Schizophr Bull* 2013;39:278-86.
44. Frith C. Explaining delusions of control: the comparator model 20 years on. *Conscious Cogn* 2012;21:52-4.
45. Frith CD. The cognitive neuropsychology of schizophrenia. Hove: Erlbaum, 1992.
46. Frith CD, Done DJ. Towards a neuropsychology of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1988;153:437-43.
47. Gray JA, Feldon J, Rawlins J et al. The neuropsychology of schizophrenia. *Behav Brain Sci* 1991;14:1-20.
48. Corlett P, Frith CD, Fletcher P. From drugs to deprivation: a Bayesian framework for understanding models of psychosis. *Psychopharmacology* 2009;206:515-30.
49. Sass LA. Negative symptoms, schizophrenia, and the self. *Int J Psychol Psychol Ther* 2003;3:153-80.
50. Cermolacce M, Sass L, Parnas J. What is bizarre in bizarre delusions?. A critical review. *Schizophr Bull* 2010;36:667-79.
51. Fuchs T, Schlimme JE. Embodiment and psychopathology: a phenomenological perspective. *Curr Opin Psychiatry* 2009;22:570-5.
52. Chemero A. *Radical embodied cognitive science*. Cambridge: MIT Press, 2011.
53. Thompson E. *Mind in life: biology, phenomenology, and the sciences of mind*. Cambridge: Harvard University Press, 2007.
54. Merleau-Ponty M. *Phenomenology of perception*. New York: Routledge, 2002/1945.
55. Popper K. *Conjectures and refutations: the growth of scientific knowledge*. London: Routledge and Kegan Paul, 1963.
56. Gerrans P. Mechanisms of madness: evolutionary psychiatry without evolutionary psychology. *Biology and Philosophy* 2007;22:35-56.
57. Seth AK, Suzuki K, Critchley HD. An interoceptive predictive coding model of conscious presence. *Front Psychol* 2011;2:395.
58. Sass L. Affectivity in schizophrenia: a phenomenological view. *Journal of Consciousness Studies* 2004;11:127-47.
59. Sass L. Adolf Wölfl, spatiality, and the sublime. In: Spoerri E (ed). *Adolf Wölfl: draftsman, poet, composer*. Ithaca: Cornell University Press, 1997:136-45.
60. Liddle P. Descriptive clinical features of schizophrenia. In: Gelder M, Andreasen N, Lopez-Ibor J et al (eds). *New Oxford textbook of psychiatry*, 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 2012:526-31.
61. Munro A. Persistent delusional symptoms and disorders. In: Gelder M, Andreasen N, Lopez-Ibor J et al (eds). *New Oxford textbook of psychiatry*, 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 2012:609-28.
62. Cummings JL. Organic delusions: phenomenology, anatomical correlations, and review. *Br J Psychiatry* 1985;146:184-97.
63. Moutoussis M, Williams J, Dayan P et al. Persecutory delusions and the conditioned avoidance paradigm: towards an integration of the psychology and biology of paranoia. *Cognitive Neuropsychiatry* 2007;12:495-510.
64. Freeman D. Delusions in the nonclinical population. *Curr Psychiatry Rep* 2006;8:191-204.
65. Garety PA, Bebbington P, Fowler D et al. Implications for neurobiological research of cognitive models of psychosis: a theoretical paper. *Psychol Med* 2007;37:1377-91.
66. Kingdon DG, Turkington D. The use of cognitive behavior therapy with a normalizing rationale in schizophrenia: preliminary report. *J Nerv Ment Dis* 1991; 179:207-11.
67. Peters ER, Joseph SA, Garety PA. Measurement of delusional ideation in the normal population: introducing the PDI (Peters et al. Delusions Inventory). *Schizophr Bull* 1999;25:553-76.
68. Wessely S, Buchanan A, Reed A et al. Acting on delusions. I: Prevalence. *Br J Psychiatry* 1993;163:69-76.
69. Buchanan A, Reed A, Wessely S et al. Acting on delusions. II: The phenomenological correlates of acting on delusions. *Br J Psychiatry* 1993;163:77-81.
70. Müller-Suur H. Das Gewissensproblem beim schizophrenen und beim paranoiden Wahnerleben. *Fortschritte der Neurologie, Psychiatrie unter ihrer Grenzgebiete* 1950;18:44-51.

71. Spitzer M. On defining delusions. *Compr Psychiatry* 1990;31:377-97.
72. Parnas J. Belief and pathology of self-awareness a phenomenological contribution to the classification of delusions. *Journal of Consciousness Studies* 2004; 11:148-61.
73. Coltheart M, Langdon R, McKay R. Delusional belief. *Annu Rev Psychol* 2011;62: 271-98.
74. Skodlar B, Henriksen MG, Sass L et al. Cognitive-behavioral therapy for schizophrenia: a critical evaluation of its theoretical framework from a clinicalphenomenological perspective. *Psychopathology* 2012;46:249-65.
75. Polyakov UF. The experimental investigation of cognitive functioning in schizophrenia. In: Cole M, Maltzman I (eds). *A handbook of contemporary Soviet psychology*. New York: Basic Books, 1969:370-86.
76. Blankenburg W. *Der Verlust der Natürlichen Selbstverständlichkeit: Ein Beitrag zur Psychopathologie Symptomarmer Schizophrenien*. Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag, 1971.
77. Stanghellini G. Vulnerability to schizophrenia and lack of common sense. *Schizophr Bull* 2000;26:775.
78. Rotarska-Jagiela A, van de Ven V, Oertel-Knöchel V et al. Resting-state functional network correlates of psychotic symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* 2010; 117:21-30.
79. Garrity A, Pearson G, McKiernan K et al. Aberrant "default mode" functional connectivity in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2007;164:450-7.
80. Broyd SJ, Demanuele C, Debener S et al. Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2009;33:279-96.
81. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ et al. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:676-82.
82. Carhart-Harris RL, Friston KJ. The defaultmode, ego-functions and free-energy: a neurobiological account of Freudian ideas. *Brain* 2010;133:1265-83.
83. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network. *Ann N Y Acad Sci USA* 2008;1124:1-38.
84. White TP, Joseph V, Francis ST et al. Aberrant salience network (bilateral insula and anterior cingulate cortex) connectivity during information processing in schizophrenia. *Schizophr Res* 2010;123: 105-15.
85. Pomarol-Clotet E, Salvador R, Sarro S et al. Failure to deactivate in the prefrontal cortex in schizophrenia: dysfunction of the default mode network? *Psychol Med* 2008;38:1185-93.
86. Ratcliffe M. *Feelings of being*. Oxford: Oxford University Press, 2008.
87. Ratcliffe M. *Interpreting delusions. Phenomenology and the Cognitive Sciences* 2004;3:25-48.

DOI 10.1002/wps.20205

# Delirios, epistemología y fenofobia

**JOSEF PARNAS**

Psychiatric Center Hvidovre and Center for Subjectivity Research, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

Sass y Byrom (1) reconsideran la fenomenología del delirio y su adaptación a las descripciones contemporáneas de la neurociencia cognitiva. A partir de sus consideraciones, resaltaré algunos problemas básicos de la epistemología del DSM-III+ (es decir, todas las versiones del DSM desde el DSM-III hasta el DSM-5).

Para los psiquiatras capacitados únicamente en la psicopatología basada en el DSM-III+, el artículo de Sass y Byrom puede parecer una reminiscencia de las conjeturas no empíricas de una era precientífica, expresada en un “lenguaje poético” que finalmente fue abandonado en la construcción del vocabulario operacional del DSM-III. Esta operacionalización de los términos diagnósticos se previó que produciría un avance etiológico rápido debido a las descripciones fenotípicas sin ambigüedades. Sin embargo, estas esperanzas no se han materializado pese a los esfuerzos de investigación masiva con una acumulación de una diversidad sorprendente de hallazgos empíricos.

Este “fracaso etiológico” suele atribuirse a una complejidad inesperada del cerebro (2) o a una supuesta heterogeneidad de los fenotipos diagnósticos del DSM-III+, no aptos para la exploración causal (3). Sin embargo, el fracaso etiológico también puede haberse debido a una epistemología mal orientada del DSM-III+ (4). De hecho, el caso del delirio presentado aquí (1) apunta no tanto a una potencia de resolución todavía insuficiente de la biotecnología sino más bien a un problema descriptivo más básico del DSM-III+, es decir, una psicopatología demasiado simplista, con distinciones fenomenológicas potencialmente distorsionadas (4).

En el DSM-III y IV se definieron los delirios como “creencias falsas debidas a la inferencia incorrecta en torno a la realidad externa”. La definición del DSM-5 es más lacónica: “creencias fijas que no son susceptibles de cambios ante la evidencia contrapuesta”. Está definición de

ninguna manera es “operacional” en algún sentido científico del término y en muchos aspectos también es empíricamente incorrecta (1,5). Lo que es más importante, todas se ocupan de lo que invariablemente se ha considerado como “ideas delirantes”, “secundarias” o delirios “de segundo rango”, que reflejan errores de juicio determinados de manera variada. Sin embargo, es el delirio “verdadero”, “primario” u “ontológico” (1) lo que constituye la inquietud central de la psicopatología en virtud de que tiene la clave para comprender la vida mental en la esquizofrenia, con implicaciones patogénicas y diagnósticas (5).

Los delirios primarios muestran una afinidad intrínseca con las alucinaciones verbales auditivas y con los fenómenos de pasividad (6,7). El DSM-III+ trató de compensar la omisión de los delirios primarios introduciendo una categoría nueva, es decir, “delirio anómalo”. Este era un delirio definido como una creencia falsa debida a una inferencia incorrecta, que además posee un contenido proposicional considerado “anómalo” es decir (en el DSM-5) “claramente implausible”, no comprensible para personas de la misma cultura y no derivados de experiencias de la vida ordinaria”. Los cambios sucesivos en el fraseo exacto de la definición del DSM-III al DSM-5 fueron únicamente motivados por problemas de fiabilidad, en tanto que no se consideró que el contenido de un delirio, tomado por sí mismo, es decir, fuera de su contexto psicopatológico, tenga un valor diagnóstico limitado (5).

Más bien, la validez de un “delirio anómalo” estuvo justificada por referencias breves a la observación de Kraepelin de que los delirios en la esquizofrenia suelen ser “absurdos” y para la noción de Jaspers de “no comprensibilidad” (5). “Los delirios anómalos fueron ejemplificados por los fenómenos de pasividad. Sin embargo, los delirios de influencia (por ejemplo, delirios de inserción de pensamiento, que explican la experienciación de pensamientos privados de su sentido habitual de propiedad/ipseidad) son esfuerzos explicativos —cognitivos y por tanto corresponden a la categoría de ideas

similares a los delirios, secundarias— o delirios de segundo rango (5). Lamentablemente, la principal base de la investigación neurocognitiva sobre delirio, psicosis, “introspección”, así como investigación de métodos psicoterapéuticos para los delirios (8), se han comprometido a esto último, es decir, noción secundaria del delirio (como un error cognitivo), que básicamente no tiene nada que ver con los delirios “primarios”, “ontológicos” o “verdaderos” de la esquizofrenia (1).

Desde una perspectiva fenomenológica, los delirios primarios no son errores originalmente cognitivos sino fenómenos esencialmente experienciales con raíces afectivas o páticas, un aspecto bien ilustrado por las descripciones de trema de Conrad y “afectividad fundamental intensificada” (1). En este sentido, podemos hablar de la experiencia delirante o tal vez incluso más apropiadamente de una experiencia central psicótica, compartida por delirios y alucinaciones verbales auditivas. Esto se describe mejor como una afección (estructuralmente no diferente a una sensación, por ejemplo, una odontalgia), que se explica por sí misma en medio de la esfera privada, subjetiva más interna del paciente (6, 7,9). Es, señala H. Ey, una “modificación dentro del yo” con un sentimiento emergente de alienación, otredad o alteridad (la experiencia de lo alterado) (p, p.417).

El delirio primario surge como una revelación, es decir, una articulación afectiva, no conceptual de significado que solo ulteriormente se convierte en cognitivamente elaborado y revestido de un contenido delirante proposicional. El incumplimiento del tratamiento y la incorregibilidad de tales delirios se derivan de sus raíces en el afecto personal primero (egológico) original (nadie duda de su propia odontalgia, de hecho, sería absurdo hacerlo) (9).

Los delirios primarios no son síntomas atómicos autocontenidos, sino que reflejan alteraciones más básicas de la estructura de la conciencia, denominadas de manera diversa (por ejemplo, autismo, trastorno de ipseidad-hiporreflexividad, falta de “evidencia natural”, “percepción alterada de la realidad”, etc. (10)),

con un surgimiento de otro modelo ontológico, ya no descartado por los axiomas de la “actitud natural” cotidiana (9).

No es posible avanzar la psiquiatría clínica y científica sin una familiaridad íntima con fenómenos psicopatológicos y sin una concepción general (marco de referencia) de la naturaleza de la subjetividad; en palabras de Jaspers “un conocimiento de lo que las personas experimentan y cómo lo experimentan”. Lamentablemente, los manuales diagnósticos actuales no ofrecen más que un agregado conductualmente sesgado de descripciones mutuamente independientes en lenguaje profano que no reflejan fielmente las alteraciones patológicas en el dominio mental. Tal fenofobia, si no se remedia, con toda probabilidad debilitará la credibilidad de la psiquiatría clínica y continuará minando los esfuerzos de investigación.

## Bibliografía

1. Sass L, Byrom G. Phenomenological and neurocognitive perspectives on delusions: a critical overview. *World Psychiatry* 2015;14:164-73.
2. Kendell RE. Five criteria for an improved taxonomy of mental disorders. In: Helzer JE, Hudziak JJ (eds). *Defining psychopathology in the 21st century: DSM-V and beyond*. Washington: American Psychiatric Publishing, 2002:3-18.
3. Hyman SE. The diagnosis of mental disorders: the problem of reification. *Annu Rev Clin Psychol* 2010;6:155-79.
4. Parnas J, Bovet P. Psychiatry made easy: operation(al)ism and some of its consequences. In: Kendler KS, Parnas J (eds). *Philosophical issues in psychiatry III: the nature and sources of historical change*. Oxford: Oxford University Press, 2014: 190-212.

5. Cermolacce M, Sass LA, Parnas J. What is bizarre in bizarre delusion? A critical review. *Schizophr Bull* 2010;36:667-97.
6. Ey H. *Traite des hallucinations*, Tome I et II. Paris: Masson, 1973.
7. Gennart M. *Corporeite et presence. Jalons pour une approche du corps dans la psychose*. Argenteuil: Le Cercle Hermeneutique, 2011.
8. Skodlar B, Henriksen MG, Sass LA et al. Cognitive-behavioral therapy for schizophrenia: a critical evaluation of its theoretical framework from a clinical-phenomenological perspective. *Psychopathology* 2013;46:249-65.
9. Henriksen MG, Parnas J. Self-disorders and schizophrenia: a phenomenological reappraisal of poor insight and noncompliance. *Schizophr Bull* 2014;40:542-7.
10. Parnas J. The core Gestalt of schizophrenia. *World Psychiatry* 2012;11:67-9.

DOI 10.1002/wps.20206

# Modelos fenomenológicos de los delirios: inquietudes en torno a la inatención al papel que desempeñan el dolor emocional y la intersubjetividad

PAUL H. LYSAKER<sup>1</sup>, JAY A. HAMM<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Roudebush VA Medical Center and Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN, USA; <sup>2</sup>Eskenazi Health Midtown Community Mental Health, Indianapolis, IN, USA

En el artículo de Sass y Byrom (1) se describe un modelo fenomenológico y varios modelos neurocognitivos de los delirios y luego se propone una síntesis. Los autores plantean un modelo en el cual las alteraciones en la experiencia personal interactúan con los procesos neurocognitivos de manera que las personas sobrevalúan la información que se debiera ignorar y se retiran “de la actividad práctica orientada al mundo a favor del procesamiento autorreferencial”, llegando en última instancia a convicciones que puede ser barreras profundas para el bienestar.

Apoyamos la integración de los modelos de la neurociencia y fenomenológicos. Estos enfoques diferentes raras veces se consideran como complementarios aun cuando cualquier método completo de enfermedad mental grave exija que tanto los fenómenos subjetivos como los procesos neurocognitivos implícitos sean explicados y reconciliados. También

estamos de acuerdo con las reflexiones de los autores de que ningún modelo psicológico, neurobiológico o fenomenológico simple posiblemente explique los delirios. Sin embargo, en este comentario, señalaremos que la síntesis de los autores descuida las bases de conocimientos sustanciales en torno a los delirios, lo que comprende su inestabilidad dentro del flujo de la vida cotidiana, los vínculos temporales entre los afectos dolorosos y la presencia de delirios, y se correlaciona con dificultades para formar ideas en torno a pensamientos y experiencias de otros. A continuación detallaremos cada uno de estos puntos y señalamos que el ignorar esta bibliografía conlleva el riesgo de deshumanizar los dilemas en el centro de la experiencia del delirio, algo que podría tener consecuencias profundamente negativas para el tratamiento.

Para comenzar, estamos de acuerdo en que la comprensión de los delirios principalmente como errores de cálculo basados en anomalías neurocognitivas no es congruente con la evidencia. Sin embargo, vemos que el problema central con las explicaciones puramente cognitivistas es que las creencias delirantes son

inestables y a menudo surgen en contextos muy intersubjetivos. Las personas con esquizofrenia pueden mostrarse con delirios durante algunos periodos del día pero no en otros, y pueden manifestar delirios en torno a determinados problemas pero no con respecto a otros (2,3). La inestabilidad de los delirios plantea un problema para los modelos cognitivos, al igual que para el modelo fenomenológico ofrecido en el artículo de Sass y Byrom. ¿Por qué los procesos de delirio fluctúan tan espectacularmente si son una cuestión de las deficiencias similares a rasgos propuestas?

Un problema relacionado es que múltiples estudios indican que las fluctuaciones en los delirios a menudo son consecutivas a alteraciones en el estado emocional. Las amenazas a la autoestima y el surgimiento de formas claramente distinguibles de dolor emocional han resultado pronosticar la presentación de síntomas positivos en múltiples estudios (4,5). Esto parecería indicar que los delirios no son simplemente cálculos erróneos basados en disfunciones neurocognitivas o el producto de alteraciones fundamentales en el sentido del yo, como des-

criben los autores. Más bien, si el dolor desencadena experiencias delirantes, puede ser que los delirios sean en parte intentos ineficaces de los seres humanos para explicar o comunicar su dolor a los seres humanos. Esto también es congruente con la investigación de la psiquiatría evolutiva que indica que la paranoia puede ser una disfunción del sistema de detección de amenazas básicas.

Se ha señalado que los delirios de persecución pueden surgir cuando las personas no sienten que pertenecen a algún grupo y en tal caso, ante la falta de un sentido de seguridad y protección, se sienten constantemente amenazadas y finalmente explican esto en términos de amenazas imaginadas (6). No obstante, es importante que los delirios en diferentes momentos se derivan de motivos muy diferentes. Si bien los delirios pueden expresar ansiedad en algunos momentos, en otros pueden funcionar como un medio para contrarrestar las conexiones emocionales con otros. En otras palabras, su singularidad puede ser intencional y tener como propósito mantenerse incognoscibles para evitar el surgimiento del dolor (7).

Otra bibliografía que no se considera aquí tiene que ver con las dificultades que muchas personas con psicosis tienen para formar ideas integradas complejas en torno a las experiencias subjetivas de otras personas, a veces referidas como la teoría mental y la metacognición (8,9). Esto parecería relevante en dos sentidos. Las personas que no pueden notar cosas específicas en torno a otras o apreciar las perspectivas de otras personas bien podrían adoptar posturas delirantes como una respuesta a prueba de fallos ante la incertidumbre. También parecerían tener menos probabilidades de poder ajustar sus puntos de vista con base en lo que otros piensan, ya que los puntos de vista de otros serían inaccesibles.

Sass y Byrom describen una retirada general a un estado solipsista pero recomendamos observar algo diferente: los problemas que ocurren cuando las personas con psicosis tratan enteramente de enfocarse o de interactuar con otras, algo que parece esencial para cualquier modelo coherente con respecto a cómo se despliegan los delirios como lo hacen en el flujo de la vida cotidiana. Cabe hacer notar que existen modelos alternativos no señalados por Sass y Byrom para comprender los delirios y su lugar en la condición humana. Estos comprenden la investigación de Salvatore et al (10), quienes señalan que la experiencia de la amenaza óptica interacciona con experiencias de la vida real, los sesgos cognitivos y las deficiencias cognitivas en la capacidad para comprender a otras y produce con ello por lo menos determinadas clases de delirios.

En resumen, el punto de vista de Sass y Byrom parece descuidar vínculos bien establecidos de los delirios con el dolor emocional y la metacognición, y esto conlleva varios riesgos. En nuestra opinión, el riesgo radica en proyectar los delirios como fenómenos exóticos y por tanto, incorrectamente, como estados mentales que son formas incomprendibles más que comprensibles de la experiencia humana. Esto puede también dar lugar a que se considere a las personas con delirios como seres desprovistos de dolor y de los elementos más centrales de la experiencia humana.

Al nivel del ejercicio clínico, vemos un riesgo aún más importante. El modelo de Sass y Byrom nos parece que conlleva el riesgo de liberar a los profesionales clínicos de la responsabilidad de comprender la condición humana de sus pacientes y bien podría dar lugar a que los profesionales clínicos adopten una

postura distante con respecto a sus pacientes y su sufrimiento.

## Bibliografía

1. Sass L, Byrom G. Phenomenological and neurocognitive perspectives on delusions: a critical overview. *World Psychiatry* 2015;14:164-73.
2. Appelbaum PS, Robbins PC, Vesselinov R. Persistence and stability of delusions over time. *Compr Psychiatry* 2004;45: 317-24.
3. Peters E, Lataster T, Greenwood K et al. Appraisals, psychotic symptoms and affect in daily life. *PsycholMed* 2012;42: 1013-23.
4. Thewissen V, Bentall RP, Oorschot M et al. Emotions, self-esteem, and paranoid episodes: an experience sampling study. *Br J Clin Psychol* 2011;50:178-95.
5. Udachina A, Varese F, Myin-Germeys I et al. The role of experiential avoidance in paranoid delusions: an experience sampling study. *Br J Clin Psychol* 2014; 53:422-32.
6. Liotti G, Gilbert P. Mentalizing, motivation, and social mentalities: theoretical considerations and implications for psychotherapy. *Psychol Psychother* 2011; 84:9-25.
7. Hamm J, Buck BE, Lysaker PH. Reconciling the Ipseity-Disturbance model with the presence of painful affect in schizophrenia. *Philos Psychiatr Psychol* (in press).
8. Lysaker PH, Dimaggio G. Metacognitive capacities for reflection in schizophrenia: implications for developing treatments. *Schizophr Bull* 2014;40:487-91.
9. Brüne M. Metacognition in schizophrenia: a concept coming of age. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2014;51:63-7.
10. Salvatore G, Lysaker PH, Procacci M et al. Fragile self, poor understanding of others' mind, threat anticipation and cognitive biases as triggers for delusional experience in schizophrenia: a theoretical model. *Clin Psychol Psychother* 2012;19: 247-59.

DOI 10.1002/wps.20207

## El mundo interpersonal de la psicosis

### MATTHEW RATCLIFFE

Department of Philosophy, University of Vienna, Vienna, Austria

Sass y Byrom (1) hacen un buen trabajo al explicar el enfoque fenomenológico sobre los delirios, vinculando temas en psicopatología fenomenológica con

trabajos en la codificación predictora y haciendo hincapié en la heterogeneidad de la experiencia delirante. Los delirios, sostienen, presuponen más cambios envolventes en el sentido del yo, el cuerpo y el mundo de una persona. En este comentario, abordaré un tema que no es tan prominente en su análisis de estos

cambios, pero implícito en todo el mismo: el aspecto interpersonal. Al hacerlo, trato de complementar su descripción, y también señalar algunos caminos para mayor investigación.

En su Psicopatología General, Jaspers ofrece las siguientes observaciones breves en torno a la formación de creencias y

el mundo social: “Las convicciones normales se forman en un contexto de vida social y conocimiento común... la fuente de lo incorregible, por consiguiente, no se hallará en algún fenómeno simple en sí sino en la situación humana como un todo, a la cual nadie renunciaría a la ligera. Si se desploma la realidad socialmente aceptada, las personas naufragan” (2, p.104). Podemos distinguir dos temas complementarios aquí. Primero que nada, nuestros procesos de formación de creencias dependen de nuestras relaciones con otras personas. Por ejemplo, he aducido en otra parte que una clase de confianza no circunscrita desempeña un papel central. Para que nuestras prácticas epistémicas sean guiadas por otros, tales otros deben ser considerados como epistémicamente competentes y también bien intencionados. Esto no es algo que de ordinario aceptemos como una proposición debatible. Más bien, nuestra forma por defecto de experimentar y relacionarnos con las demás personas implica, entre otras cosas, una clase de confianza habitual (3). En segundo lugar las creencias a las que damos forma están incrustadas en un mundo de consenso, en un fondo de conocimiento y prácticas compartidas que se dan por sentado. De ahí que la formación de creencias y el contenido de las creencias estén configurados por un determinado “estilo” o “forma” de experiencia interpersonal e interrelación.

Sin embargo, este punto no es específico para creer. La forma en que nuestro entorno se nos aparece implica similarmente nuestras relaciones con individuos específicos y con las personas en general. El fenomenólogo y psiquiatra J.H. van den Berg señala cómo una situación puede verse muy diferente, dependiendo de con quién estamos. Evitamos a determinadas personas porque queremos mantener nuestro entorno “sin daño”, en tanto que la compañía de otros es placentera por cuanto “los objetos con que nos encontramos no ocasionan daño” (4, p.65). En efecto, la experiencia humana está interpersonalmente regulada a tal grado que la privación social profunda y prolongada puede horadar la capacidad para distinguir el propio cuerpo del propio entorno, lo imaginado de lo percibido y la vigilia del sueño (5). Las alteraciones acentuadas en la forma global de la experiencia interpersonal, en cómo se encuentra uno y se relaciona con las personas en general, son por tanto indis-

ciables de cambios de mayor alcance en la estructura de la experiencia y el pensamiento. Este aspecto también puede aplicarse a los modelos de codificación predictora: además de explorar cómo los organismos aislados hacen predicciones, detectan errores y compensan esos errores, debemos considerar los roles que desempeñan los procesos reguladores intersubjetivos.

Como lo observan Sass y Byrom, la psicosis implica un alejamiento del mundo “de sentido común”. Una vez que resaltamos que este mundo es esencialmente un mundo público de consenso, resulta más claro por qué existe un cambio no solo en el contenido de las propias creencias sino también en la forma en la cual uno cree. Considerar que *p* es el caso y que *q* no es el caso implica considerar *p* pero no *q* como integral al mundo público. Sin embargo, si ninguna de las creencias de una persona está enraizadas en un mundo público, no puede interpretar el contraste entre *p* y *q* en esa forma. Así que, cuando asegura que algo “es el caso” o “no es el caso”, debe intervenir una clase diferente de convicción.

El distanciamiento social global podría adoptar diversas formas diferentes. Por ejemplo, R.D. Laing famosamente describe un predicamento en el que otros aparecen solamente disfrazados de amenaza existencial y por tanto separándose de clases de relación interrelación interpersonal que suelen estar más implicadas en la formación, el sostenimiento y la revisión de la creencia (6). Sin embargo, otros cambios en la estructura de la intersubjetividad que tienen el efecto de separar a uno de otras personas en general similarmente tendrían una repercusión en la forma de la experiencia y creencia. La experiencia interpersonal en la psicosis es por tanto potencialmente muy variable.

Así como es inseparable de la estructura de la experiencia delirante, los procesos interpersonales plausiblemente tienen un rol de desarrollo importante que desempeñar. Se reconoce cada vez más que existen vínculos significativos entre el trauma y la psicosis. En concreto, se sostiene que el trauma y el abuso en la infancia aumentan la vulnerabilidad a la psicosis y algunos autores mantienen que hasta 85% de los adultos con diagnóstico de esquizofrenia han sufrido abuso en la infancia (7,8). Es plausible señalar que los patrones de apego tem-

pranos, que nutren una clase de confianza afectiva en otros tienen una influencia importante en la forma en que más tarde se llega a experimentar y relacionar con el mundo interpersonal como un todo. Estos patrones pueden descarriarse – en grados variables – por el trauma en la infancia. Los sesgos epistémicos asociados en la edad adulta comprenden una intolerancia de ambigüedad, pensamiento inflexible y dogmático y una tendencia a hacer juicios basándose en información insuficiente (algo que puede surgir – en parte – de una imposibilidad para tratar a unas personas como fuentes fiables de información) (9).

Entre otras cosas, la confianza afectiva disminuida interferiría en lo que Csibra y Gergely llaman “pedagogía natural”, un proceso por el cual las señales ostensibles de otros fomentan la credulidad de manera que facilitan la transmisión de información general en torno al mundo social (10). En consecuencia sin una determinada forma de relacionarse con otros, el sentido de estar enraizado en un mundo público se ve comprometido desde el principio, lo que conduce a disposiciones epistémicas y a una forma más general de hallarse uno mismo en el mundo interpersonal que podrían volver a una persona susceptible a mayores experiencias sociales desagradables y, en última instancia, a la psicosis. Desde luego, también puede haber casos muy diferentes en los que una “atmosfera delirante” endógena surja de manera independiente de las relaciones interpersonales, y la desregulación de la relevancia entonces impulsa las alteraciones de la intersubjetividad (7). Sin embargo, aun en esta clase de escenario, la forma en que otros responden podría desempeñar varios roles en determinar el resultado.

De ahí que un distanciamiento profundo y penetrante con respecto a otras personas es central para muchas, tal vez todas, las variantes de la experiencia delirante. Pone a una persona a la deriva con respecto a las relaciones que regulan la forma, así como el contenido, de la experiencia y la creencia. Por otra parte, la alteración de la experiencia interpersonal no es meramente integral a las clases de experiencia que Sass y Byrom describen; también tiene papeles importantes que desempeñar en el desarrollo.

## Bibliografía

1. Sass L, Byrom G. Phenomenological and neurocognitive perspectives on delusions: a critical overview. *World Psychiatry* 2015;14:164-73.
2. Jaspers, K. *General psychopathology*. Manchester: Manchester University Press, 1913/1963.
3. Ratcliffe M, Ruddell M, Smith B. What is a sense of foreshortened future? A phenomenological study of trauma, trust and time. *Front Psychol* 2014;5:1026.
4. van den Berg JH. *A different existence*. Pittsburgh: Duquesne University Press, 1972.
5. Guenther L. *Solitary confinement: social death and its afterlives*. Minneapolis: University of Minnesota Press, 2013.
6. Laing RD. *The divided self: a study of sanity and madness*. London: Tavistock Publications, 1960.
7. Morrison AP, Frame L, Larkin W. Relationships between trauma and psychosis. *Br J Clin Psychol* 2003;42: 331-53.
8. Read J, van Os J, Morrison AP et al. Childhood trauma, psychosis and schizophrenia: a literature review with theoretical and clinical implications. *Acta Psychiatr Scand* 2005;112:330-50.
9. Fonagy P, Allison E. The role of mentalizing and epistemic trust in the therapeutic relationship. *Psychotherapy* 2014;51:372-80.
10. Csibra G, Gergely G. Natural pedagogy. *Trends Cogn Sci* 2009;13:148-53.

DOI 10.1002/wps.20208

# La intersubjetividad de los delirios

THOMAS FUCHS

Psychiatric Department, University of Heidelberg, D-69115 Heidelberg, Germany

Sass y Byrom (1) de manera convincente aducen la necesidad de investigar sistemáticamente la experiencia vivenciada o subjetiva de los delirios esquizofrénicos. Así mismo, conectan las descripciones fenomenológicas de la formación de delirios con los modelos neurocognitivos actuales de desregulación de la relevancia y error de predicción. Me adhiero por entero a este enfoque pero deseo dirigir la atención del lector a una dimensión adicional de los delirios que puede dilucidarse mediante un enfoque fenomenológico y activado.

Para comenzar, las nociones tradicionales como la incomprendibilidad (Jaspers), la descontextualización (Matussek) o la apofanía (Conrad), pero también conceptos más recientes presentados por Sass y Byrom, como el trastorno de la ipseidad, la hiperreflexividad o el subjetivismo extremo del esquizofrénico, pueden transmitir la impresión de que el delirio esquizofrénico es más bien un fenómeno individual o subjetivo, lo que implica una retirada de la socialidad hacia un mundo interno similar al sueño. Así mismo, los modelos neurocognitivos de la señalación de error de predicción o de intento de hiperrelevancia para explicar los delirios por su referencia a disfunciones cognitivas basales que brindan significación anormal o extrañeza a “señales ambientales” normalmente irrelevantes. Lo que corre el riesgo de pasarse por alto en los dos casos es que los delirios del esquizofrénico son básicamente

fenómenos intersubjetivos tanto en forma como en contenido.

En primer lugar, Sass y Byrom correctamente cuestionan la explicación normal de los delirios como “creencias erróneas” sobre hechos objetivos en el mundo. Los delirios anómalos aparte, en la mayoría de los casos el psiquiatra difícilmente podrá falsificar empíricamente las afirmaciones delirantes del paciente, pero esto ni siquiera será necesario. Los delirios suelen manifestarse en una situación intersubjetiva, es decir, como una incapacidad peculiar o renuencia del paciente a tomar en cuenta la perspectiva del otro, a comprender sus dudas, a tratar de hacerse comprender adecuadamente, etc. En otras palabras, los delirios aparecen principalmente como una alteración específica o destrucción de la comunicación: la comparación mutua y la alineación de las perspectivas fracasan.

No obstante, con respecto al contenido, los delirios esquizofrénicos notoriamente muestran una referencia penetrante a otros por quienes el paciente se siente observado, espiado, perseguido o manipulado. Aun cuando los otros por lo general se mantengan ocultos, actúen de manera encubierta o en forma errática, el paciente no obstante tiene la impresión de estar en el centro de sus miradas, intenciones y acciones. El tema de Conrad o “pánico de escenario” en el inicio de la psicosis así como su noción de anástrofe (“todo gira en torno a mí”) apuntan a la autocentralidad de la persona esquizofrénica, experimentada como si estuviera en un escenario clandestino, en el medio de una obra misteriosa que el trata en vano de descifrar (el

Show de Truman de P. Weirs es una película que los pacientes a menudo mencionan para describir su experiencia). Así mismo, la hiperrelevancia de las señales ambientales en la mayoría de los casos se refiere a situaciones sociales y significados (miradas significativas, gestos “delatores” personas extrañas que caminan cerca, etc.), lo que da lugar a una amenaza experimentada de intensiones malévolas de otros más que del mundo natural.

Por consiguiente parece que un análisis adecuado del fenómeno del delirio tiene que tomar en cuenta su dimensión intersubjetiva (2). Nuestra experiencia del mundo no es un logro solitario, sino que está basada en una cocreación intersubjetiva continua de significado. Vivimos en un mundo vital compartido porque continuamente lo creamos y “personificamos” a través de nuestras actividades coordinadas y “interpretación participatoria” (3). Esto implica procesos circulares de comprensión mutua, negociación de intenciones, alineación de perspectivas y corrección recíproca de percepciones, procesos que tienen lugar en toda interacción y comunicación con otros.

Una presuposición esencial de estos procesos es la capacidad de la intencionalidad compartida o toma de perspectiva; esto significa trascender la perspectiva egocéntrica primaria de uno y captar las intenciones y los puntos de vista de otros. Esto suspende la autocentralidad primaria que en última instancia está enraizada en el cuerpo subjetivo o vivenciado. La intersubjetividad en su sentido pleno está, por tanto, basada en la capa-

cidad para oscilar entre la perspectiva egocéntrica encarnada, por una parte, y la perspectiva allocéntrica o descentrada, por otra, sin que con ello se pierda el centro de percatación corporal de uno mismo. Este paso decisivo del desarrollo cognitivo humano también puede resumirse como algo que alcanza la posición excéntrica un término acuñado por el filósofo alemán H. Plessner (4) para denotar una tercera postura o de nivel superior a partir de la cual es posible la integración del punto de vista egocéntrico y allocéntrico.

Por consiguiente, la intersubjetividad implica una co-construcción continuada de significado a través de la interacción mutua y la toma de perspectiva. Sin embargo, si hay condiciones limitantes constrictivas a estos procesos circulares, entonces se alterará la co-construcción de significado y fracasará la comprensión mutua. Tal es el caso, por ejemplo, cuando uno de las parejas es sorda, o no comprende el lenguaje o los antecedentes culturales de la otra parte. Es bien sabido que existen condiciones típicas que en personas vulnerables pueden conducir a suspicacia, ideación paranoide y finalmente delirios de persecución, denominados “paranoia del sordo” (5) o “paranoia de los inmigrantes (6-8). En estos casos, se altera la comprensión adecuada de las afirmaciones verbales, lo que conduce a la alteración de los círculos de interacción social y percepción.

Con algunas modificaciones, esta descripción también se aplica a los delirios esquizofrénicos. En las etapas prodrómicas de la psicosis, la alienación de la percepción y la pérdida resultante de los significados familiares se extienden sobre todo a la esfera social. Las caras, las miradas y la conducta de otros se vuelven un poco ambiguas, y los círculos interactivos con otros se alteran fundamentalmente, pero en el estado delirante que se origina en esta ambigüedad, se pierde la confianza básica en otros (9, 10). La co-constitución de un mundo compartido fracasa y es reemplazada por la nueva coherencia idiosincrásica del delirio.

Sin embargo esto no significa para nada que los otros ya no sean importantes. Por el contrario, ahora el paciente

se siente observado por miradas desde el fondo. Se siente espiado desde autos anónimos en exteriores o secretamente evaluado en situaciones bien preparadas. En otras palabras, toma las supuestas perspectivas de otros incluso excesivamente (esto se ha denominado “sobrementalización”, por ejemplo, 11), pero de una manera que todas estas perspectivas parecen dirigirse centripetamente hacia sí mismo en una forma amenazante.

Así, los delirios pueden describirse como una pérdida de la posición excéntrica. Los pacientes con delirios pueden asumir la perspectiva (supuesta) de otros; sin embargo, de lo que carecen es de la posición independiente a partir de la cual podrían comparar e integrar su propio punto de vista y el de otro, y a partir del cual también podrían relativizar o cuestionar su sensación de centralidad y referencia (el ser observado, espiado o perseguido, etc.); esta postura independiente o “tercera” es la postura excéntrica. Por consiguiente, los delirios son resultado del fracaso de la co-constitución del mundo a través de la toma y alineación mutua de las perspectivas de uno. “La contabilidad doble” es una posible consecuencia: el propio punto de vista del paciente y el de otros solo se yuxtaponen en vez de integrarse.

Otro resultado es la exclusión de la probabilidad (12). La probabilidad o coincidencia normalmente nos permite neutralizar elementos irrelevantes de una situación al atribuirles una mera contingencia, no la intención de otro: “esto no estaba dirigido a mí” o “no se dirigió a mí”. Sin embargo, para el paciente esquizofrénico, la situación se invierte: son precisamente los elementos de fondo normalmente irrelevantes y accidentales los que adoptan un carácter significativo, siniestro y amenazante. La persona con delirio ya no reconoce la posibilidad del azar y por tanto se rehúsa a tratar la situación compartida como una abierta. Todo se resuelve en torno a ella.

En suma, los delirios pueden no ser suficientemente descritos como creencias falsas individuales. Más bien, se corresponden con el beneficio de una situación intersubjetiva de la confianza

básica que podría ayudar a restablecer una comprensión consensual de la situación y a co-constituir una realidad de sentido común compartida. No importa cuáles sean sus presuposiciones neurobiológicas y componentes neurocognitivos -sin duda que estos tienen importancia crucial- los delirios no sólo son productos de cerebros individuales. Su base no es una representación fallida del mundo, sino un fracaso de la activación de un mundo compartido a través de la interacción con otros.

## Bibliografía

1. Sass L, Byrom G. Phenomenological and neurocognitive perspectives on delusions: a critical overview. *World Psychiatry* 2015;14:164-73.
2. Fuchs T. Pathologies of intersubjectivity in autism and schizophrenia. *J Consciousness Studies* 2015;22:191-214.
3. De Jaegher H, Di Paolo E. Participatory sense-making: an enactive approach to social cognition. *Phenomenol Cogn Sci* 2007;6:485-507.
4. Plessner H. Die Stufen des Organischen und der Mensch. *Gesammelte Schriften IV*. Frankfurt am Main: Suhrkamp, 1981/1928.
5. Cooper AF. Deafness and psychiatric illness. *Br J Psychiatry* 1976;129:216-26.
6. Fuchs T. Life events in late paraphrenia and depression. *Psychopathology* 1999;32: 60-9.
7. Fossion P, Servais L, Rejasa MC et al. Psychosis, migration and social environment: an age-and-gender controlled study. *Eur Psychiatry* 2004;19:338-43.
8. Cantor-Graae E, Selten JP. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry* 2005;162:12-24.
9. Jaspers K. *General psychopathology*, 7th ed. Chicago: University of Chicago Press, 1968.
10. Fuchs T. Delusional mood and delusional perception – A phenomenological analysis. *Psychopathology* 2005;38:133-9.
11. Montag C, Dziobek I, Richter IS et al. Different aspects of theory of mind in paranoid schizophrenia: evidence from a video-based assessment. *Psychiatry Res* 2011;186:203-9.
12. Berner P. *Psychopathologische Wahnforschung und psychiatrische Hypothesenbildung*. *Nervenarzt* 1978;49:147-52.

DOI 10.1002/wps.20209

# Los avances terapéuticos para las personas con delirios provendrán de una mayor especificación e investigación científica

**PHILIPPA GARETY**

Department of Psychology, Institute of Psychiatry,  
Psychology & Neuroscience, King's College  
London, London, UK

Las descripciones fenomenológicas de los delirios se enfocan en las experiencias de las personas, no en el contenido del delirio sino en su modo, manera o forma. El énfasis en la descripción detallada y en la exploración profunda de cómo la persona experimenta el yo y el mundo, en tiempos de perturbación y angustia, es importante. La fenomenología tiene mucho que enseñar a los profesionales de la salud mental con respecto a reconocer y validar las experiencias anómalas de los pacientes y su repercusión emocional. Por otra parte, Sass y Byrom (1) ofrecen algunas ideas finamente formuladas con respecto a cómo la información es procesada por algunas personas con delirios (su “hipótesis de hiporrelevancia”) y posibles vínculos con determinadas descripciones neurocognitivas de los delirios. Sin embargo, ¿apuntan estas ideas hacia avances terapéuticos? No lo creo.

Se dispone de mucha investigación cognitiva sobre los delirios que ha aportado información y ha influido en la psicoterapia cognitiva conductual (CBT), pero que parece omitida o incluso malinterpretada por Sass y Byrom. El enfoque cognitivo, en común con estos autores, no considera los delirios como fenómenos unitarios, sino que difiere en cuanto también evalúa empíricamente los mecanismos hipotéticos de causa y persistencia de diferentes tipos de delirio. El ejemplo más notable es el delirio de persecución, un tipo de delirio común y clínicamente importante. La investigación cognitiva reciente sobre los delirios de persecución no está representada correctamente por lo que Sass y Byrom llaman “el paradigma de la paranoia”, es decir, “la tendencia a ver las creencias literales sobre la amenaza o ataque externo como constitutivas del caso prototípico del delirio”. Por el contrario, el propósito es comprender los factores causales implicados en los diferentes tipos de delirio y

por tanto establecer intervenciones dirigidas (2). En consecuencia, la investigación reciente ha analizado los delirios de persecución, grandiosidad y religiosos para explorar las diferencias hipotéticas (por ejemplo, 3,4).

Hay una evidencia muy reproducida, en docenas de estudios realizados en forma independiente, sobre los sesgos de razonamiento en personas con delirios que demuestra, en comparación con los grupos de control, la tendencia a obtener menos información en condiciones de incertidumbre (o “saltar a conclusiones”) (véase 2,5 para análisis). Estoy de acuerdo en que es posible, como lo señalan Sass y Byrom, que el sesgo de “saltar a conclusiones” se refleje parcialmente en su concepto de una “mentalidad de todo vale”, en relación, pero de manera distinta a “saltarse a conclusiones” esta una reflexividad limitada sobre el propio razonamiento, lo que llamamos flexibilidad de creencia deficiente—una incapacidad relativa para reflexionar en los propios juicios, analizar y reconsiderar las primeras impresiones y considerar alternativas—. La evidencia reciente señala que esta confianza excesiva en el pensamiento automático rápido a expensas del pensamiento reflexivo más lento—adoptar un modelo de dos procesos de razonamiento, como en pensando rápido y lento de Kahneman (6)—es un mecanismo importante de la persistencia del delirio de persecución y cambio. Un estudio aleatorizado de 100 personas con psicosis de la gama de la esquizofrenia y pensamiento paranoide demostró que podemos ayudar a las personas con delirios de persecución a volverse más conscientes del pensamiento rápido, y desacelerar su pensamiento, reduciendo con ello su paranoia: esto apunta el camino hacia nuevas estrategias terapéuticas (7).

Cabe hacer notar, tal vez por contraposición a la suposición de Sass y Byrom en torno al papel que desempeñan las emociones apoyando a la grandiosidad, que los delirios de grandeza se

caracterizan incluso de manera más intensa por el sesgo de razonamiento de “salto a conclusiones” que los delirios de persecución (3). Sin embargo, esto no niega enfáticamente la importancia de las emociones en los delirios de grandiosidad y de persecución (3). Sass y Byrom se equivocan en afirmar que el paradigma de la paranoia resalta sólo los sesgos de razonamiento. Los modelos cognitivos de los delirios son multifactoriales y la investigación ha demostrado cómo los procesos emocionales también son activos como mecanismos causantes de los delirios de persecución.

La investigación epidemiológica a gran escala, los experimentos y los estudios longitudinales basados en entrevistas han investigado mecanismos sociales psicológicos del pensamiento paranoide y los delirios de persecución (por ejemplo, 8,10). Los procesos emocionales son claramente importantes. Por ejemplo, Wickham et al (10), en un estudio de 7000 miembros de público general, observaron que múltiples índices sociales y económicos de privación pronosticaban la presentación de paranoia, y que esto en parte era mediado por medidas de confianza y ansiedad interpersonal. Otro estudio en el que se efectuó seguimiento a 300 pacientes con psicosis de la gama de la esquizofrenia durante 12 meses demostró que un concepto negativo de sí mismo pronosticaba la persistencia y la gravedad de los delirios de persecución (8). Una investigación experimental de cómo la cannabis desencadena la paranoia demostró que las anomalías de la experiencia y el afecto negativo son los mecanismos de acción más probables en la causa de la paranoia (9).

Los estudios como estos conducen directamente a nuevos enfoques terapéuticos en los delirios. Es una tergiversación señalar, como lo hacen Sass y Byrom, que los terapeutas de CBT que trabajan con personas con delirios aprobarían la idea de que “proferir contraevidencia [puede] realmente ser el verdadero elemento terapéutico en la CBT exito-

sa para la psicosis”. De hecho, esto nunca fue el caso. En las etapas muy tempranas, se reconoció que la presentación de contraevidencia es una forma notablemente no productiva de trabajar con los delirios (11). Más bien, la terapia siempre ha implicado comprender los fundamentos de las creencias de las personas – las experiencias y sucesos inusuales que la apoyan– a la vez que validar y comprender la ansiedad emocional; y explorar con el paciente, en forma colaborativa, posibilidades alternativas, cognitivas, emocionales y conductuales, a la luz de los antecedentes y el entorno social de la persona.

En tiempos más recientes, informada por la evidencia empírica más precisa de mecanismos de persistencia de síntomas específicos, independientemente de los sesgos de razonamiento, el afecto negativo o el concepto negativo de sí mismo, el enfoque de la CBT es trabajar con el proceso (por así decirlo, con el modo o manera del pensamiento más que el contexto) y por tanto aliviar el delirio y su

ansiedad que lo acompaña y repercutir en la vida cotidiana (2).

### Bibliografía

1. Sass L, Byrom G. Phenomenological and neurocognitive perspectives on delusions: a critical overview. *World Psychiatry* 2015;14:164-73.
2. Freeman D, Garety P. Advances in understanding and treating persecutory delusions: a review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2014;49:1179-89.
3. Garety PA, Gittins M, Jolley S et al. Differences in cognitive and emotional processes between persecutory and grandiose delusions. *Schizophr Bull* 2013;39:629-39.
4. Iyassu R, Jolley S, Bebbington P et al. Psychological characteristics of religious delusions. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2014;49:1051-61.
5. Garety PA, Freeman D. The past and future of delusions research: from the inexplicable to the treatable. *Br J Psychiatry* 2013;203:327-33.
6. Kahneman D. *Thinking, fast and slow*. New York: Farrar, Strauss, Giroux, 2011.
7. Garety P, Waller H, Emsley R et al. Cognitive mechanisms of change in delusions: an experimental investigation targeting reasoning to effect change in paranoia. *Schizophr Bull* 2015;41:400-10.
8. Fowler D, Hodgekins J, Garety P et al. Negative cognition, depressed mood and paranoia: a longitudinal pathway analysis using structural equation modelling. *Schizophr Bull* 2012;38:1063-73.
9. Freeman D, Dunn G, Murray RM et al. How cannabis causes paranoia: using the intravenous administration of D9-tetrahydrocannabinol (THC) to identify key cognitive mechanisms leading to paranoia. *Schizophr Bull* 2015;41:391-9.
10. Wickham S, Taylor P, Shevlin M et al. The impact of social deprivation on paranoia, hallucinations, mania and depression: the role of discrimination social support, stress and trust. *PLoS One* 2014; 9:e105140.
11. Milton F, Patwa VK, Hafer RJ. Confrontation vs belief modification in persistently deluded patients. *Br J Med Psychol* 1978;51:127-30.

DOI 10.1002/wps.20210

## Respuesta a algunos retos fenomenológicos para el modelo de error de predicción de los delirios

### PHILIP R. CORLETT

Department of Psychiatry, Yale University, New Haven, CT, USA

Los delirios son un reto; una variedad de creencias antiguas con una serie diversa de diagnósticos diferenciales y potenciales alteraciones patológicas (1). Su fenomenología ha conducido a que muchos los consideren no comprensibles (2). Por otra parte su susceptibilidad al tratamiento con antagonistas de receptor D2 ha llevado a muchos profesionales clínicos y científicos a considerarlos comprendidos.

Los delirios no son completamente comprendidos ni no comprendidos: un 20 a un 50% de los pacientes tienen delirios residuales incluso después del antagonismo adecuado de D2 (3). Un modelo reciente cuestiona la conclusión de la incomprendibilidad, señalando una hipótesis unificadora que une los aspectos neurales y experienciales de los delirios

a través de la teoría computacional (1). Esta hipótesis implica errores de predicción (PE) –las desigualdades entre la expectativa y la experiencia que guían al aprendizaje, la atención y la formación y mantenimiento de creencias–. Si los PE son señalizados en forma inadecuada, sobrevienen los delirios (1).

Sass y Byrom (4) resaltan algunos retos fenomenológicos para esta explicación. Aquí abordo estos retos, aduciré que el modelo de PE anómalos puede de hecho explicar algunos de los aspectos más desconcertantes de los delirios, por ejemplo, el papel central de la experiencia del yo en los delirios, la curiosa contabilidad doble en la cual los pacientes se enfrascan, el papel que desempeña la hiporrelevancia (lo anómalo como banal), las inferencias de “todo vale” que muchas personas hacen con los delirios, así como los delirios anómalos que parecen desafiar la comprensión.

Sass y Byrom también conjeturan que la red de modo de defecto del cerebro (DMN) puede mediar estos fenómenos ulteriores. Me uniré a ellos en esta conjetura pero aduciré que la DMN también está impulsada por el PE (5). Como tal, mantendré que el PE todavía es una explicación de un solo factor de los delirios, incluso los más anómalos.

Sass y Byrom cuestionan que el PE anómalo pueda explicar la centralidad de la propia experiencia para los delirios, así como algunos de los contenidos de los delirios relacionados con el concepto del yo inflado o la metafísica. Existe un campo naciente que analiza la representación de sí mismo en el cerebro (de hecho, el circuito a menudo se superpone a la DMN). Considero que podemos concebir la experiencia del yo sano y la alteración de la ipseidad en el contexto de la teoría del PE.

La teoría del PE plantea que el cerebro construye modelos jerárquicos

para pronosticar las causas de sus datos sensoriales (6). Cualquier desigualdad entre la predilección y los datos puede tener dos consecuencias: a) es ignorada o superada por las creencias previas (como en el caso de las ilusiones ópticas), o b) es transmitida en dirección ascendente en la jerarquía donde actualiza lo previo (“prior”) descendente con nuevo aprendizaje (de manera que la expectativa es diferente en el futuro) (6).

El yo de la primera persona es percibido como un resultado del mismo proceso de modelación jerárquica. En última instancia codifica los indicios (o creencias) de la existencia del yo en el mundo – cuando todo está íntegro, nos modelamos como agentes en nuestro mundo que pueden actuar sobre nuestro entorno y, a través de la acción, modificamos la realimentación sensorial que recibimos (7). Según esta descripción, la ipseidad surge cuando el agente se identifica con su modelo del mundo (8). El PE anómalo conduciría a las alteraciones de la ipseidad que Sass y Byrom describen a través de una alteración de este proceso de modelación del yo. Por ejemplo, una falta sorprendente de experiencia de mediación del yo, debida a un déficit en pronosticar las intenciones de uno, podría llevar a delirios de pasividad (1). De acuerdo con esta descripción, las experiencias personales, las creencias y los delirios se originan como la mejor explicación para los datos disponibles incidentes sobre el organismo. Esta explicación supera a otras explicaciones potenciales de una manera en que el ganador toma todo (1).

Sass y Byrom continúan resaltando un fenómeno que cuestiona esta noción del ganador toma todo: la contabilidad doble. Aquí los pacientes con delirios carecen de convicción manifiesta en sus creencias, por ejemplo, sostienen que su alimento fue envenenado, pero no obstante se lo come. Parece que las personas no siempre actúan con base en sus delirios y que pueden simultáneamente aprobarlos y negarlos (9).

El aprendizaje de la extinción, un fenómeno de condicionamiento animal, podría ser relevante para la contabilidad doble (1). La extinción implica nuevo aprendizaje, por ejemplo para ya no esperar recompensa o choque eléctrico en una situación previamente reforzada. Existe una transición desde

el esperar un fenómeno relevante a ya no esperararlo. Los pacientes que se restablecen de sus delirios describen una dualidad similar de creencia y descreencia con respecto a sus delirios (10). Bajo una descripción de extinción del restablecimiento de los delirios, el nuevo aprendizaje (de una creencia no delirante) compite con la situación reforzada original (el delirio) y la supera (1). El aprendizaje de la extinción (de una nueva creencia) es impulsado por el PE adecuado: cuando no sucede el suceso esperado, un PE negativo desencadena la actualización de las expectativas futuras (1). Así mismo, la relación entre aprobar y rechazar el delirio es modulada por el PE; si un suceso relevante sorprendente ocurre (tal vez uno que haga recordar el delirio), la creencia antigua puede renovarse (1). En términos más generales, ante el PE anómalo constante (sea en términos de magnitud, fecha o precisión), es necesaria una nueva formación de la creencia. Si las señales de PE permanecen variables, incongruentes y difíciles de acomodar, es posible que se necesite un nuevo modelo causal – que es una nueva serie de relaciones causales, un nuevo mecanismo que podría ser pertinente. En consecuencia, el PE guía la exploración del espacio de posibles creencias explicativas (11) hasta que este PE “sobre las creencias” sea minimizado por la adopción de una nueva creencia causal de orden superior (1). Bajo el PE anómalo constante uno se puede imaginar el cambio en uno y otro sentido entre las interpretaciones delirantes y no delirantes (o en doble contabilidad) (1).

De una manera relacionada Sass y Byrom plantean que en los pacientes con delirios lo anómalo puede convertirse en banal. De hecho, el modelo de PE aprecia y puede explicar esto. En vista del PE anómalo persistente, los pacientes pueden aprender un “hiper-prior” excesivo – un “prior” sobre “priors” – de que todo es posible, incluso las experiencias sorprendentes y las relaciones en las cuales se basan los delirios (11). El hiper-prior, que el mundo siempre es sorprendente, representa las experiencias del PE subsiguientes esperadas –sorprendentes, banales–. Esta es una explicación potencial del mantenimiento del delirio, la contabilidad doble (con respecto a la convicción manifiesta) y los síntomas

negativos: si las acciones dirigidas a metas han demostrado una y otra vez ser ineficaces, ¿para qué acometer siquiera las acciones? (2) y si todas las creencias carecen de adecuación explicativa, ¿para qué molestarse en actuar con base en ellas o actualizarlas?

Sass y Byrom señalan que el PE puede explicar mejor los delirios no anómalos (sobre todo lo que llaman el tipo paranoide). En cambio, me parece que el modelo de PE explica mejor la relevancia anómala y los delirios de referencia. Sin embargo, nuestros datos empíricos –que vinculan la gravedad del delirio con el PE anómalo utilizando neuroimágenes funcionales– se recopilaron de pacientes con una gama de contenidos de delirio (13). También sostienen que los delirios anómalos (por ejemplo, “soy el pie derecho de Cristo”) son más problemáticos para la teoría del PE. Aquí señalo la superposición entre la formación de creencias causales, el aprendizaje asociativo y la cognición proposicional; la representación causal puede implicar las expresiones lingüísticas como metáforas (14). Los delirios anómalos luego representan el uso inadecuado de la metáfora para tratar de establecer algún significado intersubjetivo, aunque inútil.

Durante el estado delirante formativo, el mundo se vuelve inefable. Los pacientes prodrómicos utilizan términos relativos (símbolos) para describir sus experiencias: “es como si las personas fuesen actores, caminando por la calle utilizando máscaras” (15). A medida que persisten estas experiencias, los términos relativos ceden (las personas están usando máscaras, están disfrazándose); el símil se vuelve una metáfora a medida que se desarrolla el delirio y la metáfora se convierte un prior descendente en torno al cual se organizan la percepción y la cognición.

Los priores de delirio se forman como la mejor forma de explicar un PE ruidoso y dudoso. Sin embargo si no dan cabida a este PE, el PE tarde o temprano se descartará y no se actualizará el prior (16). Sin embargo, el prior será captado, reactivado y por tanto reforzado (1). Se han observado los llamados efectos contraproducentes similares con las creencias políticas (17). Se relacionan con el proceso de la reconciliación de la memoria, a través

de la cual se reactivan las memorias, se actualizan y se consolidan una vez más (1). El PE anómalo puede impulsar la reactivación inadecuada, la rumiación y el fortalecimiento de los priores de delirio (1). Este enfrascamiento rumiante de los priores delirante también puede ser un mecanismo a través del cual lo símil se convierte en metáfora de los delirios anómalos.

Tal rumiación capta la memoria autobiográfica (tal vez un factor que contribuye a la ipseidad) y los circuitos de la DMN (18). Sass y Byrom señalan que la gravedad del deliro se ha relacionado con la participación inadecuada de la DMN, tal vez como resultado de su operación no limitada ante la falta de control de la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC) (19). Aducen que las respuestas de la DMN se han relacionado con el procesamiento del yo de manera que la DMN representa un locus neural para la ipseidad y su alteración en individuos con delirios. Recomiendo precaución en atribuir cualquier función, sobre todo una tan multifacética como el procesamiento del yo a una serie de regiones.

El problema se complica más por las dificultades de inferir la función precisa de la DMN (puesto que, por definición, se utiliza cuando los sujetos están desconectados, cualquier inferencia en torno a su función no se puede corroborar mediante los datos conductuales). Sin embargo, asumamos que la DMN interviene en el procesamiento autobiográfico (es decir, contribuye a la ipseidad) y que su actividad suele anti correlacionarse con la DLPFC (19). Mi investigación ha demostrado que, durante la formación de la creencia causal, la DLPFC señala una brecha explicativa – o PE (1). Otros han señalado que la DMN puede generar una descripción (posiblemente autobiográfica) para explicar tales PE (5).

Es posible entonces que la ipseidad sea perturbada a través de la participación defectuosa de la DLPFC, la DMN o una interacción deficiente entre ella. En futuras investigaciones se identificará la relación entre PE y la explicación, la DLPFC y la función de la DMN. Su anticorrelación usual se altera en estados psicóticos (19), pero los detalles de su interacción en la génesis de experiencias, creencias y delirios están mereciendo más escrutinio. No obstante, es posi-

ble explicar la relación entre la DMN y los delirios en el modelo del PE.

Por último, Sass y Byrom expresan inquietudes en torno a que la formación de creencias en el modelo de PE implica un proceso deliberado consciente que es frío y lógico. Este no es el caso. Todos excepto los niveles más altos del modelo generativo jerárquico sobre el cual se basa el yo mínimo y la formación de delirios no están disponibles para la alerta consciente (8). No somos conscientes del procesamiento en bajos niveles de jerarquía (por debajo del yo narrativo y la perspectiva de la primera persona) de manera que las creencias y los delirios se forman fuera de la alerta consciente.

Desde luego, nuestras investigaciones hasta ahora han carecido de un componente afectivo (sin embargo, cabe hacer notar nuestro trabajo sobre el rol de la ansiedad en la señalización del PE y la ideación delirante (20)). Un análisis reciente de la des-interacción entre la cognición y la emoción en estudios de la esquizofrenia resaltó el papel que desempeña el afecto en generar la relevancia anómala. En diferentes estudios, las respuestas neurales y conductuales a sucesos afectivamente relevantes se atenuaron y los eventos neurales obtuvieron una afectividad excesiva; a menudo estas respuestas se correlacionaron con la gravedad del deliro (21).

En resumen, Sass y Byrom resaltan la importancia de los datos fenomenológicos en generar una explicación de los delirios. Así mismo, la teoría del PE se enfoca en relacionar las experiencias que caracterizan los delirios con sus mecanismos cerebrales subyacentes (1). No obstante, los problemas se esconden en los detalles y confío que, al describir con detalle la teoría del PE, he dado respuesta a algunos de los retos planteados por Sass y Byrom.

Al parecer la ipseidad y los modelos de PE son ampliamente concurrentes, pero se ocupan de diferentes niveles de explicación (22). Es importante que capitalicemos sobre esta coincidencia en vez de enfocarnos en priorizar un nivel de explicación con respecto a los otros.

## Bibliografía

1. Corlett PR, Taylor JR, Wang XJ et al. Toward a neurobiology of delusions. *Prog Neurobiol* 2010;92:345-69.

2. Jaspers K. *General psychopathology*. Manchester: Manchester University Press, 1963.
3. Lindenmayer JP. Treatment refractory schizophrenia. *Psychiatr Q* 2000;71:373-84.
4. Sass L, Byrom G. Phenomenological and neurocognitive perspectives on delusions: a critical overview. *World Psychiatry* 2015; 14:164-73.
5. Carhart-Harris RL, Friston KJ. The defaultmode, ego-functions and free-energy: a neurobiological account of Freudian ideas. *Brain* 2010;133(Pt. 4): 1265-83.
6. Friston K. A theory of cortical responses. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2005;360:815-36.
7. Limanowski J, Blankenburg F. Minimal self-models and the free energy principle. *Front Hum Neurosci* 2013;7:547.
8. Blanke O, Metzinger T. Full-body illusions and minimal phenomenal selfhood. *Trends Cogn Sci* 2009;13:7-13.
9. Bleuler E. *Die Prognose der Dementia praecox (Schizophreniegruppe)*. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie* 1908; 65:436-64.
10. Stanton B, David A. First-person accounts of delusions. *Psychiatr Bull* 2000;24:333-6.
11. FitzGerald TH, Dolan RJ, Friston KJ. Model averaging, optimal inference, and habit formation. *Front Hum Neurosci* 2014;8:457.
12. Fletcher PC, Frith CD. Perceiving is believing: a Bayesian approach to explaining the positive symptoms of schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:48-58.
13. Corlett PR, Murray GK, Honey GD et al. Disrupted prediction-error signal in psychosis: evidence for an associative account of delusions. *Brain* 2007;130(Pt. 9):2387-400.
14. Mitchell CJ, De Houwer J, Lovibond PF. The propositional nature of human associative learning. *Behav Brain Sci* 2009; 32:183-98.
15. Gross G, Huber G. Sensory disorders in schizophrenia. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1972;216:119-30.
16. Preusschoff K, Bossaerts P. Adding prediction risk to the theory of reward learning. *Ann NY Acad Sci* 2007;1104:135-46.
17. Bullock JG. Partisan bias and the Bayesian ideal in the study of public opinion. *J Politics* 2009;71:1109-24.
18. Spreng RN, Mar RA, Kim AS. The common neural basis of autobiographical memory, prospection, navigation, theory of mind, and the default mode: a quantitative meta-analysis. *J Cogn Neurosci* 2009; 21:489-510.
19. Whitfield-Gabrieli S, Ford JM. Default mode network activity and connectivity

in psychopathology. *Annu Rev Clin Psychol* 2012;8:49-76.

20. Corlett PR, Fletcher PC. The neurobiology of schizotypy: fronto-striatal prediction error signal correlates with delusion-

like beliefs in healthy people. *Neuropsychologia* 2012;50:3612-20.

21. Anticevic A, Corlett PR. Cognition-emotion dysinteraction in schizophrenia. *Front Psychol* 2012;3:392.

22. Marr D, Poggio T. From understanding computation to understanding neural circuitry. *Neurosci Res Prog Bull* 1977;204: 301-28.

DOI 10.1002/wps.20211

## ¿Son las correlaciones neurocognitivas de los síntomas subjetivos sutiles el camino a seguir en psiquiatría?

**TILO KIRCHER**

Department of Psychiatry, Marburg University, Marburg, Germany

En su análisis minucioso, Sass y Byrom (1) correlacionan tres niveles de descripción: la experiencia subjetiva del paciente según la entiende una tercera persona (fenomenología), los modelos cognitivos y la neurociencia. En concreto, vinculan dos modelos divergentes entre sí, es decir, las descripciones fenomenológicas seleccionadas de los delirios y sus potenciales explicaciones neurocognitivas subyacentes. Identifican correlaciones entre los dos modelos y cristalizan aspectos desatendidos en las descripciones neurocognitivas, llenándolos de nociones fenomenológicas. Básicamente, aducen buscar los síntomas finos subjetivos, más allá de entrevistas estructuradas y criterios del DSM y la ICD y relacionarlos con los datos neurocognitivos.

La ambición de los autores es hallar una explicación neurocientífica de las experiencias subjetivas. Sin embargo, la neurociencia no debe ser un criterio validador de la fenomenología ya que son dos diferentes dominios de descripción, los cuales deben informarse entre sí. Hay desde luego una “brecha explicativa” fundamental. La conciencia subjetiva (perspectiva de primera persona) tiene que traducirla el paciente a una “eferencia” de segunda persona, por lo general de una manera verbal y no verbal; esto debe entenderlo el interlocutor y luego relacionarlo con los estados cerebrales (perspectiva de tercera persona). La relación mente-cuerpo todavía no está resuelta en la cuestión filosófica; por consiguiente solo podemos correlacionar tales niveles de descripciones, pero no podemos explicarlos entre sí.

La correlación de los síntomas con los estados cerebrales ya se ha logrado con éxito mediante un enfoque de “captación de síntomas” en neuroimágenes, principalmente para las alucinaciones auditivas y el trastorno del pensamiento formal. En los inicios, los síndromes más burdos se han relacionado con la activación del cerebro (2,3) en tanto que recientemente se ha aplicado una psicopatología más detallada y subjetiva (4,5).

En el artículo, ideas fenomenológicas muy seleccionadas (modelos) se correlacionan con modelos de la neurociencia actual. Puesto que no hay muchos datos reproducidos sobre la neurobiología de los delirios, la descripción de Sass y Byrom es más bien una comparación de modelos. En condiciones ideales se tendría un síntoma derivado de la perspectiva fenomenológica o experiencia y se relaciona esta con datos empíricos, más que comparar modelos entre sí. Las predicciones más empíricamente evaluables de la fenomenología serían bienvenidas.

Sin embargo, esto plantea la cuestión de cuál de las muchas descripciones fenomenológicas (Sass y Byrom solo describen algunas) se debiera transferir a experimentos y evaluarse. Para la adquisición de datos neurocientíficos actuales, suele considerarse un fenómeno/síntoma fluctuante, y el paciente es investigado en condiciones experimentales en dos o más momentos, correlacionándose la gravedad de los síntomas con medidas cognitivas o estados del cerebro. Esta limitante metodológica reduce bastante el número de fenómenos posiblemente investigados.

Otro problema adicional es que el concepto de las vidas internas de nuestros pacientes se ha sobresimplificado

con los enfoques diagnósticos operacionalizados. Esta sobresimplificación se ha acompañado de una confianza en métodos que no pueden captar las formas delicadas de la experiencia humana y su expresión (6). Si el científico cognitivo desea basar los experimentos en nociones fenomenológicas, debe estar profundamente familiarizado con la literatura filosófica-fenomenológica. Esto precisa una lectura minuciosa y comprensión de las ideas, que en la actualidad son limitadas. Muchos textos en francés y en alemán no se han traducido al inglés y por tanto son inaccesibles a una audiencia internacional más amplia. Por ejemplo, Sass y Byrom describen conceptos de K. Conrad, pero otra contribución fenomenológica importante sobre los síntomas negativos crónicos proviene de W. Blankenburg (7), ambos de Marburg. Sus dos libros principales no han sido tampoco traducidos al inglés.

El profesional clínico debe estar familiarizado con la rica descripción y tradición hermenéutica de la psiquiatría. Solo vemos en nuestros pacientes lo que sabemos. Hay otros niveles para la explicación de las experiencias que la psicología cognitiva y la neurociencia, y una comprensión profunda del mundo del paciente es interesante y terapéutica en sí. Una neurociencia de sistemas informados desde el punto de vista fenomenológico, que integre datos ambientales, genéticos, moleculares y de imágenes del cerebro en el mismo paciente en toda su vida, tarde o temprano explicará las causas y los mecanismos fisiopatológicos de los trastornos mentales. Sin embargo, no puede reemplazar a una comprensión interpersonalmente compartida de la vida interior del paciente como un valor humano y fuente de contenido en sí mismo.

## Bibliografía

1. Sass L, Byrom G. Phenomenological and neurocognitive perspectives on delusions: a critical overview. *World Psychiatry* 2015;14:164-73.
2. Dierks T, Linden DE, Jandl M et al. Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations. *Neuron* 1999;22:615-21.
3. Kircher TT, Liddle PF, Brammer MJ et al. Neural correlates of formal thought disorder in schizophrenia: preliminary findings from a functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:769-74.
4. Sommer IE, Diederer KM, Blom JD et al. Auditory verbal hallucinations predominantly activate the right inferior frontal area. *Brain* 2008;131:3169-77.
5. Kircher T. Neuronale Korrelate psychopathologischer Symptome. *Denk- und Sprachprozesse bei Gesunden und Patienten mit Schizophrenie*. Darmstadt: Steinkopf, 2003.
6. Parnas J, Sass LA, Zahavi D. Rediscovering psychopathology: the epistemology and phenomenology of the psychiatric object. *Schizophr Bull* 2013;39:270-7.
7. Blankenburg W. *Der Verlust der natürlichen Selbstverständlichkeit: Ein Beitrag zur psychopathologie symptomarmer Schizophrenien*. Stuttgart: Enke, 1971.

DOI 10.1002/wps.20212

# La fenomenología es bayesiana en su aplicación a los delirios

AARON L. MISHARA<sup>1</sup>,  
PHILIPP STERZER<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical Psychology, Chicago School of Professional Psychology, Los Angeles, CA 90017, USA; <sup>2</sup>Department of Psychiatry and Psychotherapy, Charité-Universitätsmedizin, D-10117 Berlin, Germany

Sass y Byrom (1) aducen que la fenomenología “expande el rango de las hipótesis evaluables”. Esto está en consonancia con nuestro punto de vista de que la fenomenología “conduce a hipótesis neurobiológicas, las cuales pueden evaluarse en forma experimental” (2,3). También es una modificación bienvenida de la propuesta de Sass (4) de que la fenomenología “cumple una función explicativa”. Si la fenomenología “explica” la esquizofrenia al proponer su esencia central como una alteración de la “hiperreflexividad/ipseidad” (4), afirma conocimiento en torno a las relaciones causales sin recurrir a hipótesis de evaluación con respecto al mecanismo.

Los autores ven un conflicto entre los enfoques “activados” o “encarnados” sobre la cognición y la formulación de predicción de error “más lógica desde el punto de vista intelectualista”. Señalamos que este conflicto evidente guarda relación con una comprensión incorrecta del término creencias en descripciones de codificación predictoras. En las descripciones actuales de la codificación predictiva jerárquica bayesiana, una creencia se considera simplemente una distribución de probabilidad sobre algún estado desconocido y no siempre

es conscientemente accesible (5). Una afirmación central de los modelos de codificación predictores jerárquicos es que tales creencias están fundamentalmente encarnadas incluso en los niveles más bajos de procesamiento sensorial, que claramente no implican conjeturas y refutación intelectuales. Por consiguiente, estudios de pacientes con esquizofrenia apuntan a una alteración de los mecanismos predictores en bajos grados de procesamiento sensorial. Los estudios de la conducta y por neuroimágenes funcionales de la percepción visual ilusoria en pacientes con esquizofrenia han señalado alteraciones de los mecanismos predictores en la corteza visual temprana (por ejemplo 6,7). Así mismo, la negatividad de la incongruencia (MMN), una señal electrofisiológica que se considera refleja el registro automático de irregularidades en las aferencias sensoriales, se redujo en pacientes con esquizofrenia (8). La evidencia empírica de alteración de la codificación predictiva parece contradecir la suposición de los autores de que los mecanismos predictores que intervienen en la formación y el mantenimiento del delirio necesariamente implican, o están limitados a, procesos cognitivos o “intelectualistas”.

Por otra parte, los autores indican que la señalización de predicción de error exagerada que da origen a la hiperrelevancia no explica la hiporrelevancia y una actitud asociada de “todo vale”, la cual proponen puede deberse a una disfunción de la red de modo predeterminado. A parte de los posibles problemas de

la “inferencia inversa”, cuestionamos la aseveración de que la hiporrelevancia según la describen los autores es incompatible con la noción de la disfunción de error de predicción. Por el contrario, las descripciones de codificación predictora en realidad predicen que la señalización exagerada de error de predicción que se propone (o desequilibrio en la precisión de los errores de predicción y creencias previas) (5) da lugar a una alteración de la diferenciación entre los sucesos normalmente esperados e inesperados. Esto se ejemplifica por la reducción de la amplitud de MMN en la esquizofrenia conceptualizada como una consecuencia de alteración en la señalización de error de predicción. En este contexto, las respuestas de desigualdad atenuadas en los pacientes con esquizofrenia pueden de hecho no reflejar la imposibilidad de registrar sucesos sorprendentes, sino más bien el hecho de que cada suceso es sorprendente (5,7). La hiperrelevancia y la hiporrelevancia son dos lados de la misma moneda, explicados por un solo factor, la disfunción del error de predicción (9).

Esto está respaldado por la observación del psiquiatra de Heidelberg Mayer-Gross (1932) según la cual está reducida la expectativa anticipatoria en los “trastornos del yo”, debido a la “interrupción” persistente del procesamiento de metas actual por las percepciones, los movimientos, los pensamientos, etc., “hechos” o influenciados que caracterizan a esas alteraciones (10). Solo existe la evidencia sensorial convincente del ahora: “no prevalece ningún orden tem-

poral, cada impresión sensorial es igualmente valiosa, reemplazando a su predecesora”. Esta reducción de la expectativa perceptual personificada descendente en las “alteraciones del yo” que observó Mayer-Gross se anticipa a la descripción de la codificación predictora de la atenuación de ilusiones visuales (por ejemplo, la ilusión de la máscara hueca) en la esquizofrenia y cómo esto se relaciona con delirios y síntomas afines (según lo describen Corlett, Fletcher y Frith, así como otros).

El psiquiatra fenomenológico Binswanger también describe el yo en la esquizofrenia como cautivo en el momento presente en una “retracción temporal” del pasado y el futuro que se parece al soñar (11). En su ficción, Kafka ilustra la expectativa reducida en las experiencias de sueño-hipnagógicas en las que los protagonistas refieren “esperar” precisamente los sucesos que los “sorprenden” (12). Esto no es “anómalo como banal” sino la ausencia de todo lo banal. Tampoco es “todo vale”, sino que puede formalizarse en la jerarquía bayesiana como se señaló antes. Así mismo, Binswanger describe una propagación “monótona” del delirio a todo el campo perceptual en términos de una “relajación” de contexto del aprendizaje previo (2,11).

El lenguaje de Sass y Byrom indica que la “fenomenología” hace el trabajo

de descripción e inferencia (por ejemplo, “la fenomenología es agudamente sensible”, “la fenomenología es cautelosa”). Tales frases pueden conducir a la suposición incorrecta de que la fenomenología es una serie de resultados finalizados explicados con detalle por un individuo o grupo, en vez de un método riguroso, que comprende un proceso persistente de diálogo, refinamiento y consenso.

### Bibliografía

1. Sass L, Byrom G. Phenomenological and neurocognitive perspectives on delusions: a critical overview. *World Psychiatry* 2015;14:164-73.
2. Mishara AL, Fusar-Poli P. The phenomenology and neurobiology of delusion formation during psychosis onset: Jaspers, Truman symptoms, and aberrant salience. *Schizophr Bull* 2013;39:278-86.
3. Mishara AL. Missing links in phenomenological clinical neuroscience? Why we are still not there yet. *Curr Opin Psychiatry* 2007;20:559-69.
4. Sass LA. Phenomenology as description and as explanation: the case of schizophrenia. In: Schmicking D, Gallagher S (eds). *Handbook of phenomenology and cognitive science*. Dordrecht: Springer, 2010:635-54.
5. Adams R, Friston K. Bayesian inference, precision and psychosis. In: Mishara AL, Corlett P, Fletcher P et al (eds). *Phenomenological neuropsychiatry, how*

patient experience bridges clinic with clinical neuroscience. New York: Springer (in press).

6. Seymour K, Stein T, Sanders LL et al. Altered contextual modulation of primary visual cortex responses in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2013;38:2607-12.
7. Notredame C-E, Pins D, Deneve S et al. What visual illusions teach us about schizophrenia. *Front Integr Neurosci* 2014;8:63.
8. Todd J, Michie P, Schall U et al. Mismatch negativity (MMN) reduction in schizophrenia – Impaired prediction-error generation, estimation or salience? *Int J Psychophysiol* 2012;83:222-31.
9. Mishara AL, Corlett P. Are delusions biologically adaptive? Salvaging the doxastic shear pin. *Behav Brain Sci* 2009;32:530-1.
10. Mayer-Gross W. Die Klinik der Schizophrenie. In: Bumke O (ed). *Handbuch der Geisteskrankheiten*. Berlin: Springer, 1932:293-578.
11. Mishara AL. The ‘unconscious’ in paranoid delusional psychosis? Phenomenology, neuroscience, psychoanalysis. In: Lohmar D, Brudzinska J (eds). *Founding psychoanalysis phenomenologically*. New York: Springer, 2011:212-49.
12. Mishara AL. Kafka, paranoid doubles and the brain: hypnagogic vs. hyperreflexive models of disruption of self in neuropsychiatric disorders and anomalous conscious states. *Philos Ethics Humanit Med* 2010;5:13.

DOI 10.1002/wps.20213

## Perspectivas fenomenológicas y neurocognitivas sobre los delirios politemáticos y monotemáticos

### MAX COLTHEART

Department of Cognitive Science and Centre for Cognition and its Disorders, Macquarie University, Sydney NSW 2109, Australia

Sass y Byrom (1) terminan su artículo recomendándonos dudar de la sensatez de considerar los delirios como un fenómeno unitario. Comparto sus puntos de vista. Debemos hacer distinciones aquí. Por lo que respecta a la fenomenología del delirio, la distinción más importante es entre los trastornos delirantes politemáticos y monotemáticos (2,3) —decisivo aquí pues las diversas características fenoménicas del delirio

que Sass y Byron describen son características del delirio politemático, pero no del delirio monotemático—.

En los trastornos con delirio politemático, el paciente expresa creencias delirantes en torno a una amplia gama de temas no relacionados. Por ejemplo, entre las creencias expresadas por P. Schreber figuraban que “nervios” y “rayos” estaban apoderándose de su alma, que se transformó en una mujer y que era omnipotente, omnisciente e incluso omnipresente (4). Y algunas de las creencias expresadas por el premio Nobel J. Nash, con diagnóstico de esquizofrenia, eran que se convertiría en

emperador de la Antártida, que era el pie izquierdo de Dios en la tierra y que su nombre realmente era Johann von Nas-sau (5).

En cambio, en los trastornos con delirios monotemáticos, el paciente expresa solo una creencia delirante en relación con un solo tema. Se ha descrito en la literatura múltiples delirios monotemáticos diferentes. Ocho de estos delirios monotemáticos (6) son: delirio de Capgras (“uno de los familiares más cercanos ha sido reemplazo por un impostor”) (7-10); delirio de Cotard (“estoy muerto”) (11,12); delirio de Frégoli (“me siguen por todas partes personas que

conozco pero que son irreconocibles porque están disfrazadas”) (13-16); identificación incorrecta del yo en espejo (“la persona que veo en el espejo no soy yo, sino algún extraño que se parece a mí”) (17); paramnesia no reduplicativa para las personas (un paciente con accidente cerebrovascular afirmó que su esposo había muerto y que había sido cremado cuatro años antes (cierto) y que en la actualidad era un paciente en la sala del mismo hospital en la que ella estaba (no es cierto)) (17); somatoparafrenia (el paciente niega la propiedad de una extremidad insistiendo que esa extremidad en realidad pertenece a alguien más, como un familiar o el examinador clínico) (18); delirio de control alienante (“alguien más puede controlar mis acciones; soy un títere y alguien más me está tirando de las cuerdas”) (19); delirio de inserción de pensamiento (“me ponen pensamientos en mi mente como “mata a Dios”; es como si mi mente estuviera trabajando pero no lo está; provienen de este tipo Cristo; son sus pensamientos”) (20).

Sass y Byrom resumen la perspectiva fenomenológica sobre el delirio de la manera siguiente: “Las descripciones fenomenológicas del ánimo/atmosfera delirante describen una relajación del concepto perceptual, vínculos promiscuos entre elementos descontextualizados, un sentido de ser el centro de las cosas y una hiperreflexividad alienante. Tal perspectiva ayuda a esclarecer cómo los delirios paranoide, metafísico, relacionados con influencias, corporales y solipsistas —junto con la experiencia alterada del yo, la intersubjetividad y la realidad percibida— podrían presentarse sobre la base de cambios estructurales u ontológicos globales relacionados con el estado de ánimo delirante y sus secuelas”. Ejemplos de todo esto se observan en pacientes con trastornos delirantes politématicos, sobre todo en lo que dicen al describir sus experiencias, como las citas de Sass y Byrom sobre Schreber.

Sin embargo, el análisis detallado de la literatura (ahora muy extensa) sobre los delirios monotemáticos como los ocho delirios antes enumerados no revela algo como esto. Tales pacientes no informan algo parecido, por citar a Sass y Byrom, “a sentimientos de distanciamiento y tensión y de significado subjetivo y a la vez inefable” o “algo está fuera de lugar” o “un sentido de amenaza y

ansiedad asociada” o “una sensación anormal, a veces insoportable de insignificancia” o una experiencia del mundo como “algo falso, no auténtico o insinuante”. Estas son parte de la fenomenología del delirio politémático, pero no son parte de la fenomenología del delirio monotemático.

Por lo que respecta a las hipótesis neurocognitivas en torno al delirio, no sabemos mucho sobre cómo explicar el delirio politémático, pero la teoría de los factores (21-23) parece ofrecer una buena explicación de los diversos delirios monotemáticos. Ilustraré esto para el caso del delirio de Capgras.

El ver un rostro familiar normalmente genera una respuesta mucho más grande del sistema autónomo que el ver un rostro no familiar. Pero no en los pacientes con delirio de Capgras: sus respuestas autónomas no son más fuertes para los rostros familiares que para los no familiares (24-26). La teoría de los dos factores del delirio monotemático utiliza este hallazgo de esta manera: “supongamos que en nuestra vida cotidiana utilizamos un modelo interno del mundo (27,28) para predecir de manera continua lo que experimentaremos luego. Estas predicciones normalmente serán satisfechas, pero en ocasiones no: a veces ocurre algo no previsto por el modelo interno. Ese suceso indica que hay algo incorrecto con la base de datos de creencias que el modelo utiliza para predecir lo que ocurrirá después en el mundo. De manera que la base de datos debe arreglarse (mediante la modificación de las creencias existentes o adoptando nuevas) de manera que se vuelva compatible con el suceso inesperado. El adoptar la creencia “está no es mi esposa” hará que la base de datos de creencias del paciente con delirio de Capgras sea compatible con la falta de respuesta emotiva ante la vista de la cara de la esposa” (29; mi énfasis).

Como lo indica la frase en cursivas, esta teoría propone que lo que desencadena la búsqueda de una nueva creencia (que se convertirá en el delirio de Capgras) es un error de predicción: este es el factor 1. Sin embargo, esto no es suficiente para desencadenar el delirio de Capgras, ya que los pacientes con daño ventromedial frontal muestran el mismo síntoma autónomo que los pacientes con Capgras y sin embargo no tienen delirio (30). La idea planteada por la

anomalía autónoma (“esta no es mi esposa”) debe rechazarse; más bien se llega adoptar como una creencia debido a la presencia del factor 2, que es la capacidad defectuosa para evaluar creencias, asociadas a la anomalía de la corteza prefrontal dorsolateral derecha (22).

Se han planteado explicaciones análogas de dos factores para otros delirios monotemáticos (6,21-23).

## Bibliografía

1. Sass L, Byrom G. Phenomenological and neurocognitive perspectives on delusions: a critical overview. *World Psychiatry* 2015;14:164-73.
2. Radden J. *On delusion*. London: Routledge, 2011.
3. Coltheart M. On the distinction between monothematic and polythematic delusions. *Mind & Language* 2013;28:103-12.
4. Gerrans P. *The measure of madness*. Cambridge: MIT Press, 2014.
5. Capps D. John Nash’s delusional decade: a case of paranoid schizophrenia. *Pastoral Psychol* 2004;52:193-218.
6. Davies M, Coltheart M, Langdon R et al. Monothematic delusions: towards a two-factor account. *Philos Psychiatr Psychol* 2001;8:133-58.
7. Capgras J, Reboul-Lachaux J. L’illusion des ‘sosies’ dans un delire systematise chronique. *Bulletin de la Societe Clinique de Medecine Mentale* 1923;11:6-16.
8. Berson RJ. Capgras syndrome. *Am J Psychiatry* 1983;140:8.
9. Signer SF. Capgras syndrome: the delusion of substitution. *J Clin Psychiatry* 1987;48:147-50.
10. Förstl H, Almeida OP, Owen AM et al. Psychiatric, neurological and medical aspects of misidentification syndromes: a review of 260 cases. *Psychol Med* 1991; 21:905-10.
11. Cotard J. Du delire des negations. *Archives de Neurologie* 1882;4:152-70, 282-95.
12. Berrios GE, Luque R. Cotard’s syndrome: analysis of 100 cases. *Acta Psychiatr Scand* 1995;91:185-8.
13. Courbon P, Fail G. Syndrome d’‘illusion de Fregoli’ et schizophrénie. *Bulletin de la Societe Clinique de Medecine Mentale* 1927;20:121-5.
14. de Pauw KW, Szulecka TK, Poltock TL. Fregoli syndrome after cerebral infarction. *J Nerv Ment Dis* 1987;175:433-8.
15. Ellis HD, Whitley J, Luaute JP. Delusional misidentification: the three original papers on the Capgras, Fregoli and intermetamorphosis delusions. *Hist Psychiatry* 1994;5: 117-46.

16. Langdon R, Connaughton E, Coltheart M. The Fregoli delusion: a disorder of person identification and tracking. *Top Cogn Sci* 2014;6:615-31.
17. Breen N, Caine D, Coltheart M et al. Towards an understanding of delusions of misidentification: four case studies. *Mind & Language* 2000;15:74-110.
18. Bisiach E. Language without thought. In: Weiskrantz L (ed). *Thought without language*. Oxford: Oxford University Press, 1988:464-84.
19. Mellor CS. First-rank symptoms of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1970;117: 15-23.
20. Frith C. *The cognitive neuropsychology of schizophrenia*. Hove: Psychology Press, 1992.
21. Langdon R, Coltheart M. The cognitive neuropsychology of delusions. *Mind & Language* 2000;15:184-218.
22. Coltheart M. Cognitive neuropsychiatry and delusional belief. *Q J Exp Psychol* 2007;60:1041-62.
23. Coltheart M, Langdon R, McKay RT. Delusional belief. *Annu Rev Psychol* 2011;62:271-98.
24. Ellis HD, Young AW, Quayle AH et al. Reduced autonomic responses to faces in Capgras delusion. *Proc Biol Sci* 1997; 264:1085-92.
25. Hirstein W, Ramachandran VS. Capgras syndrome: a novel probe for understanding the neural representation of the identity and familiarity of persons. *Proc Biol Sci* 1997;264:437-44.
26. Brighetti G, Bonifacci P, Borlimi R et al. "Far from the heart far from the eye": evidence from the Capgras delusion. *Cogn Neuropsychiatry* 2007;12:189-97.
27. Gray JA. The contents of consciousness: a neuropsychological conjecture. *Behav Brain Sci* 1995;18:659-722.
28. Sokolov YN. *Perception and the conditioned reflex*. Oxford: Pergamon Press, 1963.
29. Coltheart M. Delusional belief. *Aust J Psychol* 2005;57:72-6.
30. Tranel D, Damasio H, Damasio AR. Double dissociation between overt and covert recognition. *J Cogn Neurosci* 1995; 7:425-32.

DOI 10.1002/wps.20214

# La edad es importante en la prevalencia y la significación clínica del riesgo ultraelevado para los síntomas y criterios de psicosis en la población general: hallazgos de los estudios BEAR y BEARS-Kid

BRUNO G. SCHIMMELMANN, CHANTAL MICHEL, ALEXANDRA MARTZ-IRNGARTINGER, CAROLINE LINDER, FRAUKE SCHULTZE-LUTTER

University Hospital of Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy, University of Bern, Bolligenstrasse 111, 3000 Bern 60, Switzerland

*La detección temprana de la psicosis es un tema importante en psiquiatría. Sin embargo, es escasa la información sobre la prevalencia y la significación clínica de los síntomas de alto riesgo en niños y adolescentes, en comparación con adultos. Analizamos los síntomas y criterios de riesgo ultraelevado (UHR) en una muestra de personas de 8 a 40 años de edad de la población general del Cantón de Berna, Suiza, alistadas entre junio de 2011 y mayo de 2014. La presentación actual de síntomas psicóticos atenuados (APS) y síntomas psicóticos intermitentes breves (BLIPS) y el cumplimiento de los requisitos de inicio/agravamiento y frecuencia para estos síntomas en los criterios de UHR fueron evaluados utilizando la Entrevista Estructurada para los Síndromes de Riesgo de Psicosis. Además, se diferenciaron los APS perceptivos y no perceptivos. También se realizó una evaluación del funcionamiento psicosocial y de los trastornos no psicóticos del eje I del DSM-IV. Las evaluaciones fueron realizadas por psicólogos bien capacitados. En conjunto, un 9,9% de los sujetos informó APS y ninguno BLIPS y 1,3% cumplió todos los requisitos de UHR para los APS. Los APS se relacionaron con trastornos del eje I más actual y con la alteración del funcionamiento psicosocial, lo que indicó alguna significación clínica. Se detectó un potente efecto de la edad alrededor de los 16 años: en comparación con individuos mayores, las personas de 8 a 15 años informaron más APS perceptivos, es decir, experiencias perceptuales inusuales y alucinaciones atenuadas. Los APS perceptivos en general se relacionaron menos con la alteración funcional, independientemente de la edad. Por el contrario, los APS no perceptivos se relacionaron con un escaso funcionamiento, aunque esta relación fue más débil en menores de 16 años. En futuros estudios se debe abordar los efectos diferenciales de los APS perceptivos y no perceptivos y su interacción con la edad, también por lo que respecta a la conversión en psicosis.*

**Palabras clave:** Psicosis, síntomas de riesgo ultraelevado, síntomas psicóticos atenuados, síntomas psicóticos intermitentes breves, niños y adolescentes, población general

(*World Psychiatry* 2015;14:189–197)

La detección temprana de la psicosis se ha convertido en un tema importante en psiquiatría. Sin embargo, pese a varios esfuerzos para definir un alto riesgo clínico de presentar psicosis, se ha dirigido escasa atención específicamente a los niños y a los adolescentes (<18 años) (1-4). En la actualidad prevalecen dos enfoques para la detección temprana, ideados y evaluados predominantemente en muestras de adultos o de edad mixta (3,5): El enfoque en los síntomas básicos (6) y el enfoque en el riesgo ultraelevado (UHR) (7). Este último se basa principalmente en los síntomas psicóticos atenuados (APS), es decir, fenómenos de delirio y alucinaciones en los cuales todavía se mantiene cierta comprensión.

En el debate en torno al síndrome de psicosis atenuada, propuesto para incluirse en el DSM-5, se ha externado la inquietud con respecto a la patologización de conductas y experiencias no patológicas (8). Tal inquietud podría aplicarse sobre todo a los niños y adolescentes por diversos motivos. En primer lugar, las tasas de conversión en las muestras de UHR de búsqueda de ayuda de personas de 12 a 18 años fueron más bajas que las observadas en las muestras de adultos o de edad mixta (3,4,9,10), lo cual podría indicar una menor precisión predictiva de los criterios UHR en este grupo de edad (3). En segundo lugar, aunque no evalúan los criterios de UHR con instrumentos específicos, los estudios en la población realizados en niños y adolescentes han revelado altas tasas de prevalencia de APS

(11-14), sobre todo alucinaciones, con una remisión espontánea en casi tres cuartas partes de los casos (14). En tercer lugar, la relación de los APS tanto evaluados por el profesional clínico como por los propios pacientes, con el funcionamiento sociolaboral más deficiente y la morbilidad psiquiátrica (12,15-17) y, por tanto, su significación clínica, parece aumentar con la edad en la población y las muestras de búsqueda de ayuda de niños y adolescentes, sobre todo también en el caso de los fenómenos alucinatorios. En consecuencia, recientemente se ha aducido que la validez de los criterios de riesgo actuales debe analizarse y posiblemente adaptarse a este segmento de la población (1-3,6).

Por lo general se ha aplicado un umbral de edad de 18 años en psiquiatría para distinguir entre el inicio temprano y en la edad adulta. Sin embargo, en la actualidad no se sabe si la disminución postulada en la frecuencia y el incremento de la significación clínica de los APS conforme avanza la edad se apega a este umbral tradicional, o si más bien se corresponde con la transición de la infancia a la adolescencia, alrededor de los 13 años, o de la adolescencia temprana a la tardía, alrededor de los 16 años.

En este estudio, exploramos la relación entre la edad y la prevalencia y significación clínica de los APS en una muestra de individuos de 8 a 10 años, que fueron seleccionados de manera aleatoria, de la población general del Cantón de Berna, Suiza.

## MÉTODOS

### Diseño de estudio y procedimiento

Se utilizó el muestreo estratificado según género sexual (1:1) para seleccionar de manera aleatoria posibles participantes de 8 a 17 años de edad (en la Evaluación Binacional de Síntomas de Riesgo en Niños y Adolescentes, estudio BEARS-Kid) o de 16 a 40 años (en el estudio Epidemiología del Riesgo en BEAR, estudio BEAR) de aproximadamente 384.000 personas de estos grupos de edad incluidos en el registro demográfico obligatorio del Cantón de Berna, en Suiza.

En el estudio BEARS-Kid se evaluó a los sujetos en persona, en tanto que en el estudio BEAR se evaluó a los sujetos mediante entrevistas telefónicas que fueron respaldadas por la técnica de la entrevista telefónica con asistencia computarizada (18). Antes de los estudios, se identificaron tasas de concordancia excelentes (78%-100%) para las evaluaciones telefónicas de los criterios/síntomas de riesgo, en comparación con las evaluaciones en persona (19).

El comité de ética de la Universidad de Berna aprobó los dos estudios. La participación en la entrevista telefónica se consideró como la condonación del consentimiento informado en el estudio BEAR. Para el estudio BEAR-Kid, se confirmó el asentimiento/consentimiento informado por escrito de los sujetos y sus progenitores.

El reclutamiento y las evaluaciones para el estudio BEAR se llevaron a cabo durante 14 meses (de junio de 2011 a julio de 2012) y los del estudio BEARS-Kid en 33 meses (de septiembre de 2011 a mayo de 2014).

En los dos estudios, los criterios de elegibilidad comprendieron edad apropiada, residencia principal en el Cantón de Berna (es decir, un domicilio válido y no vivir en el extranjero durante los periodos de evaluación) y un número telefónico disponible. Las entrevistas se suspendieron cuando los informantes tenían un diagnóstico de psicosis en el curso de la vida o habilidades de lenguaje insuficientes en alemán, francés o inglés.

En el estudio BEARS-Kid la tasa de participación fue del 41,5% de los niños/adolescentes elegibles. Los que participaron no fueron diferentes de los que se rehusaron a participar por lo que respecta a edad, género y nacionalidad. Los principales motivos para la renuencia a participar fueron la falta de interés en el tema (49,6%), la falta de tiempo (33,8%), la duración excesiva de la entrevista (16,5%) y la expectativa de una entrevista incómoda (11,0%). Un 10,2% de los que se rehusaron a participar no proporcionó ningún motivo para ello.

En el estudio BEAR, la tasa de participación fue de un 66,4% de las personas elegibles. Los que participaron no fueron diferentes de los que se rehusaron a participar por lo que respecta a edad, género sexual y nacionalidad. Los principales motivos para la renuencia a participar fueron la falta de interés en el tema (52,9%), la falta de tiempo (44,5%), la expectativa de la evaluación de datos íntimos en demasía (15,3%) y la duración excesiva de la entrevista (13,2%). Un 38,9% de los que se rehusaron a participar no proporcionaron ningún motivo.

Cuando lo permitió el tamaño de la submuestra, cada niño/adolescente (8 a 17 años) se equiparó en forma aleatoria según género sexual y máximo nivel de formación educativa

de progenitores para cada uno de los cuatro grupos de edad adulta (18-19, 20-24, 25-29 y 30-40 años). Nuestra muestra final comprendió 35 adultos y 154 niños/adolescentes.

### Evaluaciones

Las evaluaciones fueron realizadas por psicólogos bien capacitados. Se utilizó la Entrevista Estructurada para los Síndromes de Riesgo de Psicosis (SIPS, 20) a fin de explorar la presentación actual de APS y los síntomas psicóticos intermitentes breves (BLIPS), así como el cumplimiento de los requisitos de inicio/agravamiento y frecuencia de estos síntomas en los criterios de UHR. Más específicamente se evaluó la presentación actual de cualesquiera APS (cualquier apartado de SIPS desde P1 hasta P5 con una puntuación de entre 3 y 5) y cualesquiera BLIPS (cualquier apartado en SIPS desde P1 hasta P5 con una puntuación de 6), así como el cumplimiento de los requisitos de UHR en torno al inicio/agravamiento (inicio o agravamiento en los últimos 12 meses para los APS; grado de intensidad psicótica alcanzado en los últimos tres meses para BLIPS y frecuencia (por lo menos presentación semanal en el último mes para APS; al menos varios minutos por día con una frecuencia de un mínimo de una vez por mes para los BLIPS). También se distinguieron APS/BLIPS no perceptivos (P1, P2, P3 y P5) y perceptivos (P4).

Se estimó el nivel global actual independiente de síntomas del funcionamiento psicosocial utilizando la Escala de Evaluación del Funcionamiento Social y Ocupacional (SOFAS, 21) en el cual, una puntuación de  $\leq 70$  se consideró indicativa de un funcionamiento deficiente. Se utilizó la Mini-Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (22) y su versión para niños (23) para evaluar los trastornos mentales no psicóticos actuales, según los criterios del DSM-IV.

Para garantizar la calidad excelente de los datos, los entrevistadores recibieron una capacitación intensiva durante tres meses antes del inicio de los dos estudios. Además, la supervisión semanal de las evaluaciones de los síntomas fue proporcionada por dos de los autores (F.S.-L y C.M.), para evitar la evaluación errónea de las imaginaciones y fantasías vívidas o de experiencias relacionadas con determinados estados de desarrollo, como un síntoma de UHR, sobre todo en el estudio BEARS-Kid.

### Análisis estadísticos

Se utilizó el programa SPSS 21.0, se compararon las frecuencias y porcentajes mediante los datos de intervalo de distribución no normal y los datos ordinales se evaluaron mediante las pruebas de la U de Mann-Whitney.

Se efectuaron análisis de regresión logística binaria utilizando "enter" para evaluar los efectos de diferentes grupos de edad (8-12; 13-15; 16-17; 18-19; 25-29; 30-40) en los criterios de UHR y cada uno de sus requisitos. El grupo de edad con un máximo en el inicio de psicosis de primer episodio (20-24 años) sirvió de grupo de referencia.

Asimismo, se utilizaron análisis de regresión logística para evaluar los efectos de los requisitos de UHR y su interacción con la edad en el funcionamiento psicosocial y en la presencia

**Tabla 1.** Características sociodemográficas y clínicas de sujetos con y sin síntomas de riesgo ultraelevado (UHR)

	Al menos un síntoma de UHR		Total (N = 689)	Estadísticas
	Sí (N = 8; 9,9%)	No (N = 621; 90,1%)		
Masculino, n (%)	26 (38,2)	270 (43,5)	296 (43,0)	$\chi^2_{(1)} = 69, p = 0,407, V = 0,032$
Nacionalidad suiza, n (%)	58 (85,3)	576 (92,8)	634 (92,0)	$\chi^2_{(1)} = 4,64, p = 0,031, V = 0,082$
Puntuación más alta en ISCED de progenitores, mediana (cuartiles)	3 (3-5)	3,5 (3-5)	3 (3-5)	$U = 18354,0, p = 0,059, r = 0,072$
Edad, mediana (cuartiles)	21,4 (16,1-28,4)	23,5 (19,0-29,6)	23,3 (18,5-29,5)	$U = 17920,5, p = 0,040, r = 0,078$
Edad, grupo, n (%)				$\chi^2_{(1)} = 15,6x, p = 0,016, V = 0,151$
8-12 años (n = 45)	10 (22,2)	35 (77,8)	45 (6,6)	
13-15 años (n = 31)	7 (22,6)	24 (77,4)	31 (4,6)	
16-17 años (n = 78)	8 (10,3)	70 (89,7)	78 (11,5)	
18-19 años (n = 81)	6 (7,4)	75 (92,6)	81 (11,9)	
20-24 años (n = 155)	12 (7,7)	143 (92,3)	155 (22,2)	
25-29 años (n = 144)	11 (7,6)	133 (92,4)	144 (21,1)	
30-40 años (n = 155)	14 (9,0)	141 (91,0)	155 (22,2)	
Cualquier diagnóstico actual del eje I, n (%)	26 (38,2)	68 (11,0)	94 (13,6)	$\chi^2_{(1)} = 38,73, p < 0,001, V = 0,237$
Pariente en primer grado con psicosis, n (%)	0	6 (1,0)	6 (0,9)	$\chi^2_{(1)} = 0,66, p = 0,415, V = 0,031$
SOFAS $\leq 70$ , n (%)	12 (17,6)	13 (2,1)	25 (3,6)	$\chi^2_{(1)} = 42,40, p < 0,001, V = 0,248$

Diagnósticos del eje I del DSM-IV; n = 57 (8,3%) trastornos afectivos, principalmente depresión (n = 28, 4,1%); n = 34 (4,9%) trastornos por ansiedad; n=6 (0,9%) trastorno obsesivo-compulsivo; n = 13 (1,9%) trastornos de la conducta alimentaria; n = 9 (1,3%) trastornos por somatización; sólo se evaluaron en los participantes del estudio BEARS-Kid (n = 119); n = 4 (3,4%) trastorno por déficit de atención con hiperactividad; n=1 (0,8%) trastorno de la conducta. ISCED, Clasificación Estándar Internacional de la Educación; SOFAS, Escala de Evaluación del Funcionamiento Social y Ocupacional.

de cualquier trastorno del eje I. Para evaluar los posibles efectos adicionales de una interacción de edad por requisito, se ingresaron como variables independientes los requisitos de UHR respectivos y su interacción con la edad, y se consideró como relevante la interacción con la edad, cuando los análisis de regresión logística retrógrada y anterógrada seleccionaron en igual proporción el término de la interacción como un factor predictor. Esperamos cifras bajas de funcionamiento deficiente y trastornos del eje I según grupo de edad; por tanto, la edad, más que el grupo de edad, se ingresó en los análisis de la interacción. Durante todo el proceso, se estimó la adecuación del ajuste (GoF) mediante la prueba Omnibus.

## RESULTADOS

La prevalencia actual de cualquier síntoma de UHR fue de un 9,9%. Puesto que no se detectaron BLIPS, los síntomas de UHR fueron exclusivamente APS. La prevalencia de cualquier APS perceptivo fue del 4,9%; la de cualquier APS no perceptivo fue de un 6,1% (un 6,0% para cualquier contenido inusual de pensamiento, un 3,0% para cualquier idea persecutoria, un 0,3% para cualquiera de megalomanía y un 0,7% para cualquier comunicación desorganizada).

Los sujetos con APS fueron más jóvenes que aquellos sin APS y tuvieron más probabilidades de tener una nacionalidad no suiza, un funcionamiento psicosocial deficiente y algún diagnóstico de eje I. Las magnitudes de efecto relacionadas

fueron de pequeñas a medianas. No identificamos ninguna diferencia significativa en la frecuencia de APS con respecto al género sexual de los participantes o la máxima formación educativa de sus progenitores (Tabla 1).

En los análisis de regresión logística, el grupo de edad distinguió de manera fiable entre aquellos con y sin APS (GoF:  $X^2(6) = 12,7; p = 0,049$ ). En comparación con personas de 20 a 24 años, las de 8 a 12 años y las de 13 a 15 años tuvieron más probabilidades de informar APS, en tanto que todos los demás grupos de edad (es decir, 16-17, 18-19, 25-29, 30-40) no las tuvieron (Tabla 2).

El modelo adquirió más significancia (GoF:  $X^2(6) = 27,0; p < 0,001$ ) cuando solo se tomaron en cuenta los APS perceptivos. Las oportunidades relativas en sujetos de 8 a 12 y de 13 a 15 años aumentaron, en tanto que, de nuevo, no surgió ningún efecto en los grupos de edad adulta y en los individuos de 16 a 17 años. Por el contrario, cuando sólo se tomaron en cuenta los APS no perceptivos, el modelo no fue significativo (GoF:  $X^2(6) = 5,4; p = 0,490$ ), lo que indicó que las personas de todos los grupos de edad tuvieron las mismas probabilidades de informar APS no perceptivos (Tabla 2).

Cuando se consideró el requisito de inicio/agravamiento de UHR, los efectos de la edad sobre la prevalencia de APS aumentaron (GoF:  $X^2(6) = 34,5; p < 0,001$ ). De nuevo, sólo las personas de 8 a 12 años y de 13 a 15 años tuvieron más probabilidades de cumplir el requisito, en comparación con las de 20 a 24 años. Los análisis separados del requisito de inicio/agravamiento para los APS perceptivos y no perceptivos mostraron de

**Tabla 2.** Efectos de la edad sobre la prevalencia y los requisitos de inicio y agravamiento y de frecuencia de UHR para los APS

	Efecto sobre la prevalencia de APS (independientemente de otros requisitos de UHR)					Efecto sobre la prevalencia de APS (tomando en cuenta el requisito de inicio/agravamiento, pero no el de frecuencia)					Efecto sobre la prevalencia de APS (tomando en cuenta el requisito de frecuencia pero no el de inicio/agravamiento)							
	$\beta$	EE	Wald (df = 1)	p	Exp ( $\beta$ )	IC del 95%	$\beta$	EE	Wald (df = 1)	p	Exp ( $\beta$ )	IC del 95%	$\beta$	EE	Wald (df = 1)	p	Exp ( $\beta$ )	IC del 95%
Cualquier APS	1,23	0,47	6,86	0,009	3,41	1,36-8,52	2,25	0,63	12,74	0,000	9,44	2,75-32,37	1,34	0,61	4,91	0,027	3,82	1,17-12,50
13-15 años	1,25	0,52	5,65	0,017	3,48	1,22-9,71	1,98	0,70	7,94	0,005	7,26	1,83-28,83	0,98	0,74	1,77	0,184	2,66	0,63-11,27
16-17 años	0,31	0,48	0,42	0,519	1,36	0,53-3,48	0,41	0,78	0,28	0,596	1,51	0,33-6,92	20,01	0,72	0,00	0,993	0,99	0,24-4,08
18-19 años	-0,05	0,52	0,01	0,927	0,95	0,34-2,64	20,05	0,88	0,00	0,959	0,96	0,17-5,33	20,46	0,83	0,31	0,575	0,63	0,12-3,19
25-29 años	-0,02	0,43	0,00	0,973	0,99	0,42-2,31	20,63	0,87	0,52	0,470	0,53	0,10-2,95	20,64	0,72	0,79	0,373	0,53	0,13-2,15
30-40 años	0,17	0,41	0,17	0,682	1,18	0,53-2,65	21,41	1,12	1,57	0,211	0,25	0,03-2,22	0,54	0,53	1,03	0,309	1,71	0,61-4,83
Cualquier APS	2,02	0,59	11,75	0,001	7,50	2,37-23,74	2,47	0,84	8,70	0,003	11,77	2,29-60,58	2,47	0,84	8,70	0,003	11,77	2,29-60,58
perceptivo	1,97	0,64	9,43	0,002	7,20	2,04-25,39	2,43	0,89	7,43	0,006	11,33	1,98-64,96	0,94	1,24	0,57	0,451	2,55	0,22-29,03
16-17 años	-0,24	0,85	0,08	0,781	0,79	0,15-4,16	216,87	4551,0	0,00	0,997	0,00	0,00	20,01	1,23	0,00	0,996	0,99	0,09-11,13
18-19 años	0,44	0,69	0,42	0,517	1,56	0,41-5,97	216,87	4465,9	0,00	0,997	0,00	0,00	20,05	1,23	0,00	0,971	0,96	0,09-10,71
25-29 años	-0,15	0,68	0,05	0,821	0,86	0,23-3,26	20,63	1,23	0,26	0,611	0,54	0,05-5,96	-16,87	3349,4	0,00	0,996	0,00	0,00
30-40 años	-0,23	0,68	0,11	0,740	0,80	0,21-3,02	216,87	3228,4	0,00	0,996	0,00	0,00	20,70	1,23	0,32	0,569	0,50	0,05-5,54
Cualquier APS	-0,16	0,81	0,034	0,846	0,86	0,18-4,18	216,87	5991,6	0,00	0,998	0,00	0,00	20,38	1,11	0,12	0,730	0,68	0,08-5,99
no perceptivo	0,68	0,71	0,92	0,338	1,97	0,49-7,88	216,87	7218,9	0,00	0,998	0,00	0,00	1,17	0,76	2,37	0,124	3,21	0,73-14,22
16-17 años	0,43	0,56	0,58	0,446	1,53	0,51-4,58	20,01	1,23	0,00	0,996	0,99	0,09-11,13	20,94	1,10	0,73	0,393	0,39	0,05-3,39
18-19 años	-0,35	0,69	0,25	0,616	0,71	0,18-2,74	20,05	1,23	0,00	0,971	0,96	0,09-10,71	-0,28	0,85	0,11	0,746	0,76	0,14-4,00
25-29 años	-0,23	0,55	0,17	0,685	0,80	0,27-2,36	216,87	3349,4	0,00	0,996	0,00	0,00	20,45	0,74	0,37	0,544	0,64	0,15-2,72
30-40 años	0,60	0,46	1,72	0,190	1,82	0,74-4,48	216,87	3228,4	0,00	0,996	0,00	0,00	0,62	0,57	1,16	0,281	1,85	0,61-5,65

Análisis de regresión logística binaria con método "enter" y personas de 20-24 años de edad como grupo de referencia, Los factores predictores se muestran en negrita.  
UHR: riesgo ultraelevado; APS: síntomas psicóticos atenuados

**Tabla 3.** Efecto de la edad sobre la presentación actual de cualquier APS

Grupo de edad	$\beta$	EE	Wald (df=1)	p	Exp( $\beta$ )	IC del 95%
<b>8-12 años</b>	<b>2,01</b>	<b>0,88</b>	<b>5,17</b>	<b>0,023</b>	<b>7,46</b>	<b>1,32-42,18</b>
13-15 años	1,66	1,02	2,66	0,103	5,28	0,71-38,97
16-17 años	-16,87	4550,96	0,00	0,997	0,00	0,00
18-19 años	-0,05	1,23	0,00	0,971	0,96	0,09-10,71
25-29 años	-16,87	3349,41	0,00	0,996	0,00	0,00
30-40 años	-16,87	3228,38	0,00	0,996	0,00	0,00

Análisis de regresión logística binaria con método "enter" y personas de 20 a 24 años de edad como grupo de edad de referencia. Los factores predictores significativos aparecen en negrita.

APS: síntomas psicóticos atenuados.

nuevo un efecto más potente (GoF:  $X^2(6) = 36,5$ ;  $p < 0,001$ ) o APS perceptivos en personas de 8 a 12 años y 13 a 15 años, en tanto que no se observó ningún efecto de la edad para los APS no perceptivos (GoF:  $X^2(6) = 6,3$ ;  $p = 0,389$ ) (Tabla 2).

Cuando se tomó en cuenta el requisito de frecuencia de UHR, los efectos de la edad disminuyeron a un grado de tendencia estadística (GoF:  $X^2(6) = 11,6$ ;  $p = 0,071$ ), donde solo las personas de 8 a 12 años tuvieron significativamente más probabilidades de cumplir el requisito, en comparación con las personas de 20 a 24 años. De nuevo, este efecto de la edad se mantuvo e incluso se identificó para los APS perceptivos (GoF:  $X^2(6) = 21,9$ ;  $P = 0,001$ ), en tanto que faltó para los APS no perceptivos ( $X^2(6) = 7,5$ ;  $p = 0,277$ ) (Tabla 2).

Nueve personas (1,3%) cumplieron todos los requisitos de UHR para los APS (siete para los APS perceptivos y dos para los no perceptivos). Sólo las personas de 8 a 12 años tuvieron más probabilidades de cumplir todos los requisitos, en comparación con los de 20 a 24 años de edad (GoF  $X^2(6) = 22,0$ ;  $p = 0,001$ ) (Tabla 3). Debido al pequeño tamaño de la muestra, no se efectuó ningún análisis separado para los APS perceptivos y no perceptivos.

El funcionamiento social deficiente fue pronosticado por todos los requisitos de APS y se observó que la frecuencia de APS fue el factor predictor más potente (Tabla 4). En el caso de los APS perceptivos, el efecto sobre el funcionamiento fue menos acentuado: sólo los APS suficientemente frecuentes pronosticaron un funcionamiento deficiente. Por el contrario, todos los requisitos para los APS no perceptivos tuvieron un alto valor predictor del funcionamiento deficiente (Tabla 4).

Las interacciones de edad por requisito significativas en la predicción del funcionamiento psicosocial deficiente indicaron que la presentación de APS reciente fue más predictoras del funcionamiento deficiente en la muestra de personas de más edad, pero no así los requisitos de frecuencia (Tabla 4). Se detectó un efecto similar, un poco más potente para el requisito de inicio APS no perceptivo (Tabla 4). Por el contrario, todas las interacciones entre edad y requisitos de APS perceptivos sobre el funcionamiento psicosocial bajo no fueron significativos (Tabla 4).

La morbilidad psiquiátrica fue prevista por todos los requisitos de APS (Tabla 5). De nuevo, se observó que la frecuencia

de APS fue el factor predictor más potente. Para los APS perceptivos y no perceptivos, sólo la presentación y la frecuencia fueron predictoras, pero no el requisito de inicio/agravamiento (Tabla 5). Se detectó una interacción con la edad sólo para el requisito de inicio/agravamiento (Tabla 5), lo que indica que el inicio reciente o el agravamiento de los APS tuvo una relación más potente con la morbilidad psiquiátrica en el grupo de mayor edad. No se detectaron efectos específicos de la interacción con la edad, con respecto a la repercusión de la morbilidad psiquiátrica sobre los APS perceptivos o no perceptivos (Tabla 5).

El efecto de la edad sobre la presentación de APS, sobre todo APS perceptivos, indicó un umbral de edad alrededor de los 16 años. Para confirmar esto y para evaluar los efectos adicionales de la edad dentro de los dos grupos de edad inferior (8-15) y superior (16-40) a este umbral, volvimos a ejecutar los análisis de regresión logística en los requisitos de presentación, inicio y frecuencia, así como el criterio de APS por separado, dentro de estos dos grupos de edad. Todos los resultados fueron no significativos, lo que respaldó un solo umbral de 16 años.

Enseguida, utilizamos el umbral de 16 años para explorar una vez más las interacciones entre los dos grupos de edad y los requisitos de APS sobre el funcionamiento psicosocial y el diagnóstico del eje I. Los resultados respaldaron el umbral de edad con respecto a los efectos de la interacción sobre el funcionamiento psicosocial. Las interacciones indicaron también una relación más potente entre el funcionamiento más deficiente y la presentación (GoF:  $X^2(1) = 27,1$ ;  $p < 0,001$ ) o tiempo reciente de APS ( $X^2(1) = 7,4$ ;  $p = 0,007$ ), en concreto en los no perceptivos ( $X^2(1) = 8,0$ ;  $p = 0,005$ ) y en el grupo de mayor edad (según lo indicaron los residuales normalizados significativos en las pruebas de la  $X^2$  es decir, 3,7-6,4). Sin embargo, el efecto de la interacción de edad por inicio sobre la morbilidad psiquiátrica no se reprodujo utilizando el umbral de 16 años.

## DISCUSIÓN

En nuestra muestra de la población de personas de 8 a 40 años de edad nunca psicóticas, un 9,9% informó síntomas de UHR en las entrevistas clínicas realizadas por psicólogos clínicos bien capacitados, utilizando el SIPS. Los síntomas de UHR se evaluaron exclusivamente como APS. Todos los requisitos de UHR para APS fueron satisfechos por solo 1,3% de la muestra o un 13,2% de aquellos con APS. Su presencia indicó alguna significación clínica de los APS y se relacionó con trastornos más frecuentes del eje I del DSM-IV o alteración funcional.

Los resultados fueron muy indicativos de un efecto de la edad, con un cambio significativo, tanto en la prevalencia como en la significancia clínica de los APS y sus requisitos de UHR desde la adolescencia temprana hasta la tardía, es decir, alrededor de los 16 años de edad. El efecto de la edad sobre la prevalencia fue exclusivo para los APS perceptivos, es decir, experiencias perceptuales inusuales y alucinaciones atenuadas. En comparación con los sujetos de 16 a 40 años, los de 8 a 15 años tuvieron más probabilidades de informar APS perceptivos y más probabilidades de hacerlo con un inicio o agravamiento de los síntomas en el año previo a la entrevista. Esto es congruente con los estudios previos sobre las alucinaciones en

**Tabla 4.** Predicción del funcionamiento psicosocial deficiente (puntuación en SOFAS 70) mediante los requisitos de APS y estimación de los efectos de la interacción con la edad

Predicción según requisitos de APS*	$\beta$	EE	Wald (df = 1)	p	Exp (β)	IC del 95%	Prueba Omnibus	Efectos de la interacción con la edad**	β	EE	Wald (df = 1)	p	Exp (β)	IC del 95%	Prueba Omnibus
<i>Presentación de APS independientemente de los requisitos de inicio/agravamiento y frecuencia</i>															
Cualquier APS	2,31	0,42	29,55	<0,001	10,02	4,37-23,01	$\chi^2_{(1)} = 2,4$ , p < 0,001	Cualquier APS X edad	0,09	0,02	33,99	<0,001	1,09	1,06-1,12	$\chi^2_{(1)} = 27,4$ , p < 0,001
Cualquier APS perceptivo	1,02	0,64	2,541	0,111	2,78	0,79-9,81	$\chi^2_{(1)} = 2,0$ , p = 0,154	Sólo APS perceptivos X edad							Ningún efecto de la interacción
Cualquier APS no perceptivo	2,58	0,45	33,31	<0,001	13,17	5,49-31,60	$\chi^2_{(1)} = 52,1$ , p < 0,001	Sólo APS perceptivos X edad							Modelo no estable
<i>Presentación de APS tomando en cuenta el requisito de inicio/agravamiento pero no el de frecuencia</i>															
Cualquier APS	1,72	0,59	8,54	0,003	5,56	1,76-17,57	$\chi^2_{(1)} = 6,3$ , p = 0,012	Cualquier APS X edad	0,10	0,03	11,94	0,001	1,10	1,04-1,16	$\chi^2_{(1)} = 8,8$ , p = 0,003
Cualquier APS perceptivo	0,82	1,06	0,59	0,441	2,26	0,28-18,13	$\chi^2_{(1)} = 0,5$ , p = 0,488	Sólo APS perceptivos X edad							Ningún efecto de la interacción
Cualquier APS no perceptivo	3,36	1,02	10,80	0,001	28,78	3,88-213,44	$\chi^2_{(1)} = 8,0$ , p = 0,05	Sólo APS no perceptivos X edad	0,17	0,05	10,75	0,001	1,18	1,07-1,30	$\chi^2_{(1)} = 8,4$ , p = 0,004
<i>Presentación de APS tomando en cuenta el requisito de frecuencia pero no el de inicio/agravamiento</i>															
Cualquier APS	2,92	0,46	40,33	<0,001	18,58	7,54-45,78	$\chi^2_{(1)} = 31,4$ , p < 0,001	Cualquier APS X edad							Modelo no estable
Cualquier APS perceptivo	1,74	0,80	4,68	0,030	5,69	1,18-27,45	$\chi^2_{(1)} = 3,3$ , p = 0,069	Sólo APS perceptivos X edad							Ningún efecto de la interacción
Cualquier APS no perceptivo	3,19	0,49	42,14	<0,001	24,34	9,28-63,81	$\chi^2_{(1)} = 32,3$ , p < 0,001	Sólo APS no perceptivos X edad							Modelo no estable

\* Análisis de regresión logística binaria con método "enter"; \*\* Análisis de regresión logística binaria con método "retrogrado" y "anterógrado" utilizando el requisito respectivo y su interacción con la edad como variables independientes. Los factores predictores significativos aparecen en negrita

APS: síntomas psicóticos atenuados; SOFAS: Escala de Evaluación de Funcionamiento Social y Laboral

**Tabla 5.** Predicción de la presentación de cualquier trastorno del eje I mediante los requisitos de APS y estimación de los efectos de la interacción con la edad

Predicción según requisitos de APS*	$\beta$	EE	Wald (df=1)	p	Exp (β)	IC del 95%	Prueba Omnibus	Efectos de la interacción con la edad**	$\beta$	EE	Wald (df=1)	p	Exp (β)	IC del 95%	Prueba Omnibus	
<i>Predicción de APS independientemente de los requisitos de inicio/agravamiento y frecuencia</i>																
Cualquier APS	1,62	0,28	33,16	<0,001	5,03	2,90-8,73	$\chi^2_{(1)} = 29,5$ p < 0,001	Cualquier APS X edad							Ningún efecto de la interacción	p < 0,001
Cualquier APS perceptivo	1,48	0,37	15,77	<0,001	4,39	2,12-9,10	$\chi^2_{(1)} = 13,6$ p < 0,001	Sólo APS perceptivos X edad							Modelo no estable	
Cualquier APS no perceptivo	1,50	0,34	19,52	<0,001	4,49	2,31-8,74	$\chi^2_{(1)} = 16,98$ p = 0,044	Sólo APS perceptivos X edad							Ningún efecto de la interacción	
<i>Predicción de APS tomando en cuenta el requisito de inicio/agravamiento pero no el de frecuencia</i>																
Cualquier APS	1,80	0,41	19,29	<0,001	6,07	2,72-13,58	$\chi^2_{(1)} = 17,0$ p < 0,001	Cualquier APS X edad	0,10	0,02	18,97	<0,001	1,11	1,06-1,16	$\chi^2_{(1)} = 19,2$ p < 0,001	
Cualquier APS perceptivo	1,06	0,61	3,02	0,082	2,89	0,87-9,59	$\chi^2_{(1)} = 2,6$ p = 0,108	Sólo APS perceptivos X edad							Ningún efecto de la interacción	
Cualquier APS no perceptivo	1,86	1,01	3,43	0,064	6,45	0,90-46,32	$\chi^2_{(1)} = 3,0$ p = 0,081	Sólo APS perceptivos X edad							Ningún efecto de la interacción	
<i>Predicción de APS tomando en cuenta el requisito de frecuencia pero no el de inicio/agravamiento</i>																
Cualquier APS	2,08	0,37	31,75	<0,001	7,99	3,88-16,46	$\chi^2_{(1)} = 28,8$ p < 0,001	Cualquier APS X edad							Ningún efecto de la interacción	
Cualquier APS perceptivo	1,55	0,60	6,77	0,009	4,72	1,47-15,19	$\chi^2_{(1)} = 5,8$ p = 0,016	Sólo APS perceptivos X edad							Ningún efecto de la interacción	
Cualquier APS no perceptivo	2,14	0,43	25,24	<0,001	8,52	3,69-19,66	$\chi^2_{(1)} = 23,2$ p < 0,001	Sólo APS no perceptivos X edad							Ningún efecto de la interacción	

\*Análisis de regresión logística binaria con método "enter"; \*\* Análisis de regresión logística binaria con método "retrogrado" y "anterógrado" utilizando el requisito respectivo y su interacción con la edad como variables independientes, Los factores predictores significativos aparecen en negrita  
APS: síntomas psicóticos atenuados

muestras de niños y adolescentes de la población que indicaron una alta prevalencia, aunque poca persistencia en el curso del tiempo, sobre todo de las alucinaciones infrecuentes de menos de cada semana (24).

Con respecto a la significación clínica, los APS perceptivos en su mayor parte no se relacionaron con el funcionamiento psicosocial actual deficiente, excepto cuando fueron frecuentes. Este patrón persistió cuando se tomó en cuenta la edad. De hecho, aunque la alteración funcional se ha relacionado con los síntomas similares a los APS evaluados por el profesional clínico en otras muestras de niños y adolescentes (12,25,26), estos estudios no analizaron por separado los síntomas perceptivos y no perceptivos. De hecho, identificamos una relación positiva entre la presentación de cualquier APS y un funcionamiento psicosocial deficiente, que aumentó con la edad. Sin embargo, esta relación, sobre todo en los grupos de edad mayores, se basó considerablemente en los APS no perceptivos, sobre todo el contenido de pensamiento inusual o las ideas de persecución. Estos patrones de interacción constantes, aunque diferentes, de los APS perceptivos y no perceptivos con deficiencias funcionales y edad, indican que las ideas delirantes atenuadas, pero no las experiencias alucinatorias atenuadas, se presentan simultáneamente con las disfunciones. También indica que esta presentación simultánea es más probable cuando el inicio o el agravamiento de las ideas delirantes atenuadas es reciente, o su frecuencia alta, y cuando la persona ya ha entrado en la adolescencia tardía o en la adultez.

En comparación con la interacción entre los APS y el funcionamiento psicosocial, la observada entre la morbilidad psiquiátrica y los APS fue más general, y no moderada por la edad, a no ser por el requisito de inicio y agravamiento. En consecuencia, no se confirmó en nuestra muestra el incremento de la relación entre los síntomas parecidos a los APS y la morbilidad psiquiátrica conforme avanza la edad, señalado en una comparación descriptiva de los resultados de dos muestras separadas de personas de 11-13 y 13-15 años de edad (3). Sólo con respecto al requisito de inicio y agravamiento se observó una interacción similar: un inicio o agravamiento reciente de los APS se relacionó más intensamente con la morbilidad psiquiátrica en los grupos de mayor edad. Por lo que respecta al modelo de esquizotipia (27), la relación más potente entre los APS recién presentados y la morbilidad psiquiátrica no psicótica en los grupos de mayor edad, podrían indicar que la presentación de APS en la infancia o en la adolescencia podría estar sujeta a una determinada estabilización mental y ajuste en la edad adulta temprana y por tanto, está menos vinculada a la morbilidad psiquiátrica. Sin embargo, claramente se necesita más investigación para analizar esta interacción y sus factores moderadores potenciales.

Dado que nuestros resultados podrían tener implicaciones clínicas importantes, precisan su reproducción en muestras más extensas. En concreto, los grupos de edad inferiores a 16 años fueron bastante pequeños en el presente estudio y, por tanto, pueden limitar la potencia de nuestros análisis. Sin embargo, una fortaleza del estudio fue la amplia gama de edad, que permitió las comparaciones de los efectos de edad con base en los datos, más que comparaciones de tasas comunicadas en muestras diferentes en la bibliografía. La edad mínima de 8 años se seleccionó en virtud de que la vigilancia del origen de la percepción necesaria para distinguir entre las alucinaciones y los

productos de la fantasía, podría no haberse desarrollado por completo antes de esa edad (28). Se escogió la edad máxima de 40 años con base en la edad de captación más alta notificada en las muestras clínicas de UHR (18). Sin embargo, sobre todo en lo que respecta al segundo periodo máximo de inicio de la psicosis en las mujeres (29,30), los posibles efectos de la edad relacionados con el género sobre la prevalencia y la significancia clínica de los APS en muestras mayores de 40 años, todavía justifica un análisis. No obstante, nuestra edad máxima seleccionada debiera garantizar en grado suficiente la falta de procesos cerebrales relacionados con la edad mayor, que podrían dar por resultado fenómenos similares a los APS, posiblemente no identificables en las entrevistas telefónicas.

La tasa de participación de niños y adolescentes elegibles en el estudio BEARS-Kid estuvo dentro del rango notificado de otros estudios epidemiológicos realizados en niños y adolescentes (30). La tasa de participación de personas elegibles en el estudio BEAR fue excelente (18). Las dos muestras fueron suficientemente representativas de la población general del Cantón de Berna, aunque la muestra BEARS-Kid tuvo un poco más de edad (efecto pequeño), en tanto que la muestra de BEAR elegible estuvo un poco sesgada en contra de las personas de 20 a 30 años y hacia 36 a 40 años (18). Sin embargo, es improbable que este sesgo haya influido en nuestros hallazgos, ya que no se detectó ningún efecto de la edad dentro de los grupos de edad adulta.

Otra limitación posible por lo que respecta a las evaluaciones fue que las entrevistas se llevaron a cabo en persona en niños y adolescentes y a través del teléfono en adultos. No obstante, antes de iniciar el estudio, habíamos descubierto que tanto las entrevistas en persona como las telefónicas posibilitaban una evaluación fiable de los APS en los grupos de edad (18,19). No obstante, la utilización de criterios de riesgo idénticos a los adoptados en contextos clínicos y la evaluación de los síntomas mediante una entrevista establecida para los síntomas psicóticos atenuados y declarados, realizada por psicólogos clínicos capacitados y muy bien supervisados, es una fortaleza que garantizó la gran calidad de los datos.

En conclusión, dado que la detección temprana de la psicosis está desplazándose progresivamente hacia los grupos de edad más joven, cada vez es más apremiante el problema de la validez y de la importancia clínica de los síntomas de UHR actuales y criterios en niños y adolescentes (1-3,6). De hecho, nuestros hallazgos claramente reclaman más estudios de los APS en relación con diferentes grupos de edad, a fin de evitar la mala interpretación de sus características psicopatológicas. Por consiguiente, la mayor prevalencia de APS perceptivos en los niños y adolescentes menores de 16 años, exige su reevaluación en este grupo de edad, tanto para la detección temprana de la psicosis, como para el diagnóstico del síndrome de psicosis atenuado, si se introduce en el DSM-5.1.

Es interesante para todos los grupos de edad que los APS perceptivos al parecer están menos relacionados con un funcionamiento psicosocial deficiente que los no perceptivos en la población general, a menos que sean frecuentes. Estos hallazgos precisan replicación y el estudio diferencial de los APS perceptivos y no perceptivos y su interacción con la edad, a fin de distinguir mejor las experiencias patológicas de las no patológicas en la población general, y en los niños y los adolescentes jóvenes en concreto.

## Agradecimiento

Este estudio fue respaldado por dos becas para proyecto independiente de la Fundación de Ciencia Nacional de Suiza (320030L\_144100 y 32003B\_135381).

## Bibliografía

1. Schimmelmann BG, Schultze-Lutter F. Early detection and intervention of psychosis in children and adolescents: urgent need for studies. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2012;21:239-41.
2. Schimmelmann BG, Walger P, Schultze-Lutter F. The significance of at-risk symptoms for psychosis in children and adolescents. *Can J Psychiatry* 2013;58:32-40.
3. Schultze-Lutter F, Michel C, Schmidt SJ et al. EPA guidance on the early detection of clinical high risk states of psychoses. *Eur Psychiatry* 2015;30:405-16.
4. Welsh P, Tiffin PA. The 'at-risk mental state' for psychosis in adolescents: clinical presentation, transition and remission. *Child Psychiatry Hum Dev* 2014;45:90-8.
5. Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A et al. The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry* 2013;70:107-20.
6. Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, Fusar-Poli P et al. Basic symptoms and the prediction of first-episode psychosis. *Curr Pharm Des* 2012;18:351-7.
7. Yung AR, Phillips LJ, McGorry PD et al. Prediction of psychosis. A step towards indicated prevention of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1998;172(Suppl. 33):14-20.
8. Carpenter WT. Attenuated psychosis syndrome: need for debate on a new disorder. *Psychopathology* 2014;47:287-91.
9. Walder DJ, Mittal V, Trotman HD et al. Neurocognition and conversion to psychosis in adolescents at high-risk. *Schizophr Res* 2008;101:161-8.
10. Ziermans TB, Schothorst PF, Sprong M et al. Transition and remission in adolescents at ultra-high risk for psychosis. *Schizophr Res* 2011;126:58-64.
11. Rubio JM, Sanjuan J, Florez-Salamanca L et al. Examining the course of hallucinatory experiences in children and adolescents: a systematic review. *Schizophr Res* 2012;138:248-54.
12. Kelleher I, Murtagh A, Molloy C et al. Identification and characterization of prodromal risk syndromes in young adolescents in the community: a population-based clinical interview study. *Schizophr Bull* 2012;38:239-46.
13. Kelleher I, Keeley H, Corcoran P et al. Clinicopathological significance of psychotic experiences in non-psychotic young people: evidence from four population-based studies. *Br J Psychiatry* 2012; 201:26-32.
14. Bartels-Velthuis AA, van de Willige G, Jenner JA et al. Course of auditory vocal hallucinations in childhood: 5-year follow-up study. *Br J Psychiatry* 2011;199:296-302.
15. Brandizzi M, Schultze-Lutter F, Masillo A et al. Self-reported attenuated psychotic-like experiences in help-seeking adolescents and their association with age, functioning and psychopathology. *Schizophr Res* 2014;160:110-7.
16. Kelleher I, Devlin N, Wigman JT et al. Psychotic experiences in a mental health clinic sample: implications for suicidality, multimorbidity and functioning. *Psychol Med* 2014;44:1615-24.
17. Laurens KR, Hobbs MJ, Sunderland M et al. Psychotic-like experiences in a community sample of 8000 children aged 9 to 11 years: an item response theory analysis. *Psychol Med* 2012;42: 1495-506.
18. Schultze-Lutter F, Michel C, Ruhrmann S et al. Prevalence and clinical significance of DSM-5-attenuated psychosis syndrome in adolescents and young adults in the general population: the Bern Epidemiological At-Risk (BEAR) Study. *Schizophr Bull* 2014;40: 1499-508.
19. Michel C, Schimmelmann BG, Kupferschmid S et al. Reliability of telephone assessments of at-risk criteria of psychosis: a comparison to face-to-face interviews. *Schizophr Res* 2014;153:251-53.
20. McGlashan T, Walsh B, Woods S. The psychosis-risk syndrome. Handbook for diagnosis and follow-up. New York: Oxford University Press, 2010.
21. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. Washington: American Psychiatric Association, 1994.
22. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998;59:22-34.
23. Sheehan DV, Sheehan KH, Shytle RD et al. Reliability and validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview for Children and Adolescents (MINI-KID). *J Clin Psychiatry* 2010;71: 313-26.
24. Escher S, Romme M, Buiks A et al. Independent course of childhood auditory hallucinations: a sequential 3-year follow-up study. *Br J Psychiatry* 2002;181:10-8.
25. Asher L, Zammit S, Sullivan S et al. The relationship between psychotic symptoms and social functioning in a non-clinical population of 12 year olds. *Schizophr Res* 2013;150:404-9.
26. Calkins ME, Moore TM, Merikangas KR et al. The psychosis spectrum in a young U.S. community sample: findings from the Philadelphia Neurodevelopmental Cohort. *World Psychiatry* 2014; 13:296-305.
27. Debbane M, Eliez S, Badoud D et al. Developing psychosis and its risk states through the lens of schizotypy. *Schizophr Bull* 2015; 41(Suppl. 2):S396-407.
28. Roberts KP. Children's ability to distinguish between memories from multiple sources: implications for the quality of eyewitness statements. *Dev Rev* 2002;22:403-35.
29. Kirkbride JB, Errazuriz A, Croudace TJ et al. Incidence of schizophrenia and other psychoses in England, 1950-2009: a systematic review and meta-analyses. *PLoS One* 2012;7:e31660.
30. Saha S, Whiteford H, McGrath J. Modelling the incidence and mortality of psychotic disorders: data from the second Australian national survey of psychosis. *Aust N Zeal J Psychiatry* 2014;48: 352-9.

DOI 10.1002/wps.20216

# El genotipo para 5-HTTLPR potencia los efectos de los factores estresantes en la zona de guerra sobre el surgimiento del PTSD y los síntomas depresivos y de ansiedad en soldados desplegados en Irak

MICHAEL J. TELCH<sup>1</sup>, CHRISTOPHER G. BEEVERS<sup>1</sup>, DAVID ROSENFELD<sup>2</sup>, HAN-JOO LEE<sup>3</sup>, ALBERT REIJNTJES<sup>4</sup>, ROBERT E. FERRELL<sup>5</sup>, AHMAD R. HARIRI<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychology, University of Texas at Austin, Austin, TX, USA; <sup>2</sup>Southern Methodist University, Dallas, TX, USA; <sup>3</sup>University of Wisconsin - Milwaukee, Milwaukee, WI, USA; <sup>4</sup>University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands; <sup>5</sup>University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA; <sup>6</sup>Duke University, Durham, NC, USA

*La exposición a los factores estresantes en la zona de guerra es común pero solo una minoría de los soldados experimenta alteraciones clínicamente significativas en la función psicológica. La identificación de biomarcadores que pronostican la vulnerabilidad a los factores estresantes en la zona de guerra es decisiva para idear un tratamiento más eficaz y estrategias de prevención no solo en soldados sino también en civiles que están expuestos a traumatismo. Investigamos el papel que desempeña el genotipo de la región polimorfa vinculada al transportador de serotonina (5-HTTLPR) para pronosticar el surgimiento de trastorno por estrés posttraumático (PTSD) y síntomas depresivos y de ansiedad como una función de factores estresantes en una zona de guerra. Se alistó a una cohorte prospectiva de 133 soldados del ejército estadounidense sin un antecedente previo de despliegue en una zona de guerra, que estaban programados para su despliegue en Irak. Se utilizaron modelos de regresión multinivel para investigar relaciones entre el genotipo para 5-HTTLPR, el grado de factores estresantes en la zona de guerra y los síntomas notificados de PTSD, depresión y ansiedad mientras estuvieron desplegados en Irak. El grado de factores estresantes en la zona de guerra se relacionó con los síntomas de PTSD, depresión y ansiedad. En congruencia con sus efectos sobre la reactividad al estrés, el genotipo para 5-HTTLPR moderó la relación entre el grado de factores estresantes en la zona de guerra y síntomas de alteraciones emocionales. En concreto, los soldados portadores de uno o dos alelos de bajo funcionamiento (S o LG) informaron síntomas acentuados de PTSD, depresión y ansiedad en respuesta a los mayores grados de exposición a factores estresantes en la zona de guerra, en comparación con los soldados homocigotos para el alelo de alto funcionamiento (LA). Estos datos parecen señalar que el genotipo para 5-HTTLPR modera la sensibilidad individual a los factores estresantes en la zona de guerra y la expresión de alteraciones emocionales tales como los síntomas de PTSD. La replicación de esta relación junto con la identificación de otros factores genéticos moderadores del riesgo puede aportar información para el desarrollo de biomarcadores que puedan pronosticar la resistencia relativa frente a la vulnerabilidad al estrés.*

**Palabras clave:** Genotipo para 5-HTTLPR, factores estresantes en la zona de guerra, PTSD, depresión, ansiedad, biomarcadores, reactividad al estrés

(*World Psychiatry* 2015;14:198–206)

Aunque no exento de controversia (1), cada vez se reconoce más que los factores genéticos en combinación con la exposición a situaciones estresantes o que ponen en riesgo la vida contribuyen a la aparición de trastornos psiquiátricos, como el trastorno por estrés posttraumático (PTSD) (2) y la depresión (3).

Después del ajuste con respecto a las características iniciales, los soldados desplegados con exposición a los factores estresantes en combate tienen tres veces más probabilidades de presentar síntomas de PTSD en comparación con los soldados desplegados sin exposición al estrés del combate (4). Sin embargo, la exposición a los factores estresantes en la zona de guerra no repercute en todos los soldados de una manera similar. Algunos presentan ansiedad moderada a grave y síntomas de depresión después de la exposición al estrés en la zona de guerra, en tanto que otros no. Así mismo, datos epidemiológicos indican que muchos estadounidenses (60,7%) se han expuesto a un factor estresante traumático y sin embargo solo una pequeña minoría (8%) ha presentado PTSD (5). Aunque se ha identificado una serie de factores de riesgo para PTSD y depresión (6), se considera que la variación genética explica en parte las diferencias individuales que ocurren en tales respuestas disfuncionales al trauma (7).

La evidencia derivada de estudios de gemelos veteranos de la guerra de Vietnam indicó primero que aproximadamente un 30% de la varianza en el PTSD se puede atribuir a la varianza

genética compartida (8). Se han establecido estimaciones similares para la susceptibilidad genética a la depresión y otros trastornos por ansiedad (9). Los estudios genéticos potenciales subsiguientes han proporcionado evidencia limitada para la conformación del riesgo de PTSD por los loci genéticos específicos (10). Recientemente se han informado varios hallazgos promisorios de la interacción entre genes y ambiente (GxE) en relación con variantes genéticas que putativamente influyen en la función del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HPA) (es decir, FKBP5 y CRHR1) (11), el funcionamiento del receptor de GABA (es decir, GABRA2) (12) y la señalización de la proteína G (por ejemplo, RGS2) (13).

Tienen especial interés en el mapeo del riesgo genético para el PTSD los estudios del polimorfismo repetido en tándem del número de variables funcionales en el promotor proximal del gen del transportador de serotonina (es decir, la región polimórfica ligada al transportador de serotonina o 5-HTTLPR). Este interés refleja la importancia del transportador de serotonina en mediar el aclaramiento activo de la serotonina extracelular y por tanto influir en la duración y la intensidad de la señalización de serotonina. Esta vía de señalización es un modulador importante de un circuito cortico-límbico neural que media las respuestas conductuales y fisiológicas al estrés y a la amenaza, incluido el traumatismo (14,15).

El 5-HTTLPR está representado muy comúnmente por dos variantes: un alelo corto (S) y un alelo largo (L). La presencia de uno o dos alelos cortos, más que dos copias del alelo largo, puede relacionarse con una disminución de la eficiencia de transcripción que putativamente origina disminuciones significativas (aproximadamente un 50%) en la recaptación de serotonina (16,17). Este efecto de 5-HTTLPR puede ser modulado por un polimorfismo de un solo nucleótido (rs25531) que comprende una sustitución de adenina (A) a guanina (G) que muy comúnmente ocurre en el sexto nucleótido en la primera de dos repeticiones de 20 a 23 bp adicionales del alelo L (18). Es importante que el alelo L con guanina en el sexto nucleótido (LG) muestre reducciones similares en la actividad transcripcional al alelo S en comparación con el alelo L con adenina en el sexto nucleótido (LA) (19). Esto ha conducido a que la mayoría adopte un esquema de clasificación "trialélica" para el 5-HTTLPR, con los siguientes alelos funcionalmente definidos: L' = LA y S' = S, LG, que genera los siguientes genotipos funcionales: L'L' (gran actividad), L'S' (actividad intermedia) y S'S' (baja actividad).

En congruencia con los incrementos resultantes en la serotonina sináptica (20), el alelo S (o S') se ha relacionado con un aumento relativo de la reactividad neural, conductual y fisiológica al estrés, la amenaza y el traumatismo (21). Este perfil de sensibilidad acentuada a las dificultades ambientales se traduce en un efecto GxE bien documentado de incremento del riesgo para trastornos afectivos y por ansiedad en el contexto de sucesos vitales estresantes en portadores del alelo S (3). La estratificación de las muestras de estudio según tipo de factor estresante ha revelado una relación significativa entre el genotipo para 5-HTTLPR y la depresión en estudios de malos tratos infantiles, trastornos médicos y estrés de la vida (21).

Es sorprendente que relativamente pocos estudios hayan analizado directamente el papel moderador de 5-HTTLPR en el surgimiento del PTSD. En mujeres de pregrado que variaron en su exposición a una balacera en un campus universitario, el alelo S' se relacionó con síntomas de PTSD significativamente mayores 2 a 4 semanas después del tiroteo (22). Así mismo, el alelo S' se relacionó con un aumento de PTSD en individuos que carecían de apoyo social (23) o que vivían en regiones con alto desempleo y alta tasa delictiva en el barrio (24) en las secuelas del huracán Katrina. Así mismo, en un estudio transversal se informó que el alelo S se relacionaba con un mayor riesgo para PTSD en individuos que experimentaban sucesos traumáticos adultos y adversidad en la infancia, y sobre todo si estaban expuestos a ambos tipos de trauma (25). En refugiados de la Guerra Civil de Ruanda, el alelo S se relacionó con un aumento del riesgo de PTSD a niveles relativamente bajos de trauma; sin embargo, este riesgo diferencial para PTSD disminuyó conforme aumentó la exposición al trauma (26). En contraste, en persona expuestas a 3 o más traumas en una muestra epidemiológica extensa (n= 3.045 adultos de Pomerania, Alemania), el alelo L' se relacionó con un aumento del riesgo de PTSD (27).

Aquí analizamos si el genotipo para 5-HTTLPR interactúa con un entorno de zona de guerra estresante para pronosticar la aparición de PTSD, síntomas de ansiedad y depresión en soldados del ejército de Estados Unidos destacados en Irak. El presente estudio prospectivo es singular en varios aspectos. En primer lugar, la exposición a los factores estresantes en la zona de guerra se evaluó durante el despliegue en Irak a través de encuestas basadas en la red en las cuales los soldados propor-

cionaron informes mensuales de experiencias recientes en la zona de guerra. La mayor parte de los estudios previos han sido limitados por el recuerdo retrospectivo de experiencias traumatizantes o estresantes durante periodos prolongados (28,29). En segundo lugar, los soldados en el presente estudio no se habían desplegado previamente a una zona de guerra, lo que ayuda a minimizar la heterogeneidad de esta muestra. En tercer lugar, evaluamos rigurosamente los trastornos psicopatológicos antes del despliegue a fin de explicar su variabilidad previa a la exposición al estrés en la zona de guerra. Con base en los efectos neurales, fisiológicos y conductuales documentados del 5-HTTLPR, pronosticamos que los portadores de S' tendría más riesgo que los homocigotos L' de presentar síntomas de PTSD, depresión y ansiedad en respuesta a niveles crecientes de exposición a factores estresantes en la zona de guerra.

## MÉTODOS

### Participantes

Los participantes fueron 133 soldados del ejército estadounidense sin experiencia en la zona de guerra que fueron programados para desplegarse en Irak en un lapso de 90 días. El investigador principal y el director del proyecto llevaron a cabo reuniones introductorias para posibles participantes de 8 unidades de combate y 2 unidades de apoyo de combate en Fort Hood Texas. De los 223 soldados que acudieron a las sesiones de orientación de grupo, 184 (82%) proporcionaron consentimiento informado y en la Universidad de Texas en Austin llenaron una evaluación extensa de 8 horas previa al despliegue. Seis soldados no fueron desplegados y un soldado se retiró del estudio. De los 177 soldados desplegados, no se contó con datos genéticos para 31 soldados, en tanto que 13 no completaron ninguna evaluación del estrés en la zona de guerra mientras fueron destacados. Por consiguiente, la muestra final consistió en 133 soldados que proporcionaron muestras de DNA antes del despliegue e informes en escenario de experiencias de estrés en la zona de guerra.

El estudio fue aprobado por la Oficina de Apoyo a la Investigación y Cumplimiento de la Universidad de Texas en Austin y el Comité de Análisis de Aplicación Científica y Humana del Centro Médico del Ejército Brooks. Todos los participantes en el estudio proporcionaron consentimiento informado.

### Evaluaciones

Antes del despliegue, grupos de 4 a 6 soldados llegaron para la participación en el estudio hacia las 8:00 a.m. y fueron vigilados por personal del estudio hasta su retirada aproximadamente 8 a 9 horas más tarde. Después de proporcionar consentimiento informado, los participantes proporcionaron una muestra de saliva para aislamiento de DNA, respondieron a una batería exhaustiva de valoración de riesgo del estrés y fueron entrevistados para evaluar si tenían diagnósticos de DSM-IV mediante la Entrevista Clínica Estructurada para el DSM-IV (SCID-1, 30).

Los soldados fueron destacados a Irak aproximadamente 60 a 90 días después de la evaluación previa al despliegue e informaron mensualmente las experiencias de estrés en la zona de

guerra durante el despliegue utilizando el Combat Experiences Log (CEL), un sistema basado en internet para evaluar en forma prospectiva el estrés en la zona de guerra en el escenario (31). De la lista de 18 factores estresantes en la zona de guerra bien validados (por ejemplo, recibieron fuego entrante del enemigo, fueron heridos o lesionados en combate, recibieron malas noticias de su hogar), se les pidió que indicasen los factores estresantes que experimentaron desde su entrada en el sistema CEL en escenario más reciente (o desde el despliegue a la zona de combate en caso de una respuesta muy inicial al sistema CEL). Estos 18 factores estresantes se obtuvieron de una versión modificada del Inventario de Riesgo y Resistencia al Despliegue (32). Además, el sistema CEL permitió a los soldados registrar los 2 únicos factores estresantes no contemplados por los 18 apartados correspondientes al factor estresante estándar. El número de factores estresantes de combate notificados se sumó para cada soldado a fin de estimar el grado de exposición al estrés en la zona de guerra para cada entrada en el sistema CEL.

Se evaluaron los síntomas de PTSD utilizando la Lista de Cotejo de PTSD de 4 apartados (PCL-Short) (33). Pese a su brevedad, la PCL-Short evalúa cada uno de los tres conglomerados de síntomas centrales de PTSD: re-experiencia (2 apartados) evitación (1 apartado) e hiperexcitación (1 apartado), con una estimación de exactitud diagnóstica equivalente a la de la PCL de 17 apartados original (33). Para la muestra actual, la congruencia interna (alfa de Cronbach) calculada a partir de la primera entrada en escenario de los soldados fue 0,79.

Los síntomas de depresión en escenario se evaluaron utilizando la versión breve de 10 apartados de la Escala de Depresión del Centro para Estudios Epidemiológicos (CES-D) (34). La CES-D fue ideada para evaluar las poblaciones generales y determinar la presentación de síntomas de depresión y por tanto el contenido de sus apartados está concebido para ser comprensible y emocionalmente accesible a todos los individuos independientemente de su estado clínico. Por otra parte, la CES-D ha demostrado propiedades psicométricas excelentes y se ha administrado ampliamente en diversos modos de medición, incluida la evaluación a través de la internet (35). La versión de 10 apartados está muy relacionada con las calificaciones de la versión completa de 20 apartados ( $\kappa = 0,97$ ;  $p < 0,001$ ) (34). Para la muestra actual, la congruencia interna calculada a partir de la primera entrada en escenario de los soldados fue 0,73.

El sistema CEL también mide las reacciones de ansiedad durante el despliegue utilizando 18 apartados construidos para abordar los síntomas de ansiedad comunes en los tres dominios principales: cognitivo (por ejemplo, temor a perder el control), emocional (por ejemplo, sentirse atemorizado) y somático (por ejemplo, tensión en músculos). Cada síntoma fue evaluado en una escala de 5 puntos (1 = nada a 5 = extremadamente). La congruencia interna calculada a partir de la primera entrada en escenario de los soldados fue 0,92 para la muestra actual (31).

### Obtención de DNA y genotipificación

Se obtuvo saliva con el estuche de autorrecolección de DNA Oragene siguiendo las instrucciones del fabricante. Los participantes frotaban sus lenguas en el interior de su boca durante unos 15 segundos y luego depositaban unos 2 ml de saliva en la copa de recolección. Los participantes fijaban con

firmeza la copa enroscándola en sentido horario hasta que quedara ajustada lo cual liberaba una solución del compartimiento inferior que se mezclaba con la saliva. Esto comenzaba en la fase inicial de aislamiento de DNA y estabilizaba la muestra de saliva para almacenamiento a largo plazo a temperatura ambiente (36). Las muestras de saliva fueron transportadas a la Universidad de Pittsburg para extracción de DNA y genotipificación.

En seguida se puso en práctica un protocolo de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) triplex mediante la doble restricción de la digestión con endonucleasa que se utilizó para identificar las variantes 5-HTTLPR y rs25531: S, LA y LG (18). En un volumen total de 20 l, se aplicaron 25 ng de DNA genómico en una mezcla maestra Multiplex (Qiagen, Valencia, CA) de iniciadores a concentraciones finales de 200 nM. Las secuencias de iniciador fueron las siguientes: hacia adelante, 5'- TCCTCCGCTTTGGCGCCTCTCC-3' e inversa, 5'- TGGGGTTGCAGGGGAGATCCTG-3'. Los ciclos térmicos implicaron 15 minutos de desnaturalización inicial a una temperatura de 95° C seguida de 35 ciclos a una temperatura de 94°C durante 30 segundos, 62°C durante 90 segundos y 72°C durante 60 segundos. Esto se acompañó de ciclos térmicos a una temperatura de 72°C durante 10 minutos. Para distinguir el polimorfismo de un solo nucleótido del A/G del rs25531, extrajimos 7 µL del producto de PCR para la digestión mediante 5 U HpaII (un isoesquizómero de MspI) o 10 U de U MspI, para una reacción total de 17 µL. Estos fueron cargados lado a lado en gel de agarosa al 2,5–3,0%.

Estos métodos produjeron frecuencias de alelo de S, n=114 (42,86%); LA, n= 143 (53,76%) y LG, n=9 (3,38%) y una distribución de genotipo SS, n=22 (16,54%); SLG, n=3 (2,26%); LGLG, n=0 (0%); SLA, n=67 (50,38%); LGLA, n=6 (4,51%) y LALA, n=35 (26,32%). La distribución del genotipo para 5-HTTLPR de todos los participantes estuvo en equilibrio de Hardy-Weinberg,  $X^2(3)=0,67$ ;  $p=0,85$ . En congruencia con investigación previa (19,37), los alelos S y LG se trataron como funcionalmente equivalentes para fines del análisis, en el cual se emplearon los siguientes grupos de genotipos: L'L0=35, L'S'=73 y S'S'=25.

### Análisis estadístico

Se utilizaron los modelos de regresión de coeficiente aleatorio de efectos mixtos, multinivel (MRM) para analizar los datos. Nuestras variables dependientes fueron síntomas de PTSD, síntomas de depresión y síntomas de ansiedad (en conjunto referidos como reacciones al estrés en zona de guerra), medidos mensualmente durante el despliegue. A fin de analizar la relación entre los factores estresantes y las reacciones al estrés en la zona de guerra por encima del efecto mutuo de "tiempo transcurrido desde el despliegue" (referido como "tiempo") en ambos, efectuamos el control con respecto a los efectos de tiempo en los modelos de MRM. Los efectos del tiempo se modelaron como una función cuadrática, ya que la relación entre el tiempo y las reacciones al estrés en la zona de guerra habían demostrado ser curvilíneas (38).

Con respecto al genotipo para 5-HTTLPR, efectuamos una serie de pruebas de análisis preliminares para los efectos de carga de alelo comparando los genotipos L'S' por contraposi-

**Tabla 1.** Coeficientes de regresión para cada clase de reacción al estrés en la zona de guerra

Factor predictor	Reacciones al estrés en la zona de guerra		
	Síntomas de PTSD	Síntomas de depresión	Síntomas de ansiedad
Grado promedio de factores estresantes	.22***	.49*	1.12**
Cambio en el grado de factores estresantes	.07	.62***	1.21***
Genotipo para 5-HTTLPR	-.18	-.14	-.23
Estrés promedio x genotipo para 5-HTTLPR	.21*	.83*	1.36*
Cambio en estrés x para 5-HTTLPR	-.14	-.31	.20
Tiempo (meses transcurridos a partir del despliegue)	.00	.03	-.06
Tiempo <sup>2</sup>	-.02***	-.04***	-.06***
Género (masculino = 0, femenino = 1)	.50	2.86*	5.47*

PTSD, trastorno por estrés postraumático; \*p < 0,05; \*\*p < 0,01; \*\*\* p ≤ 0,001

ción a S'S'. Estos análisis no revelaron efectos de carga significativos (todas la p tuvieron valores de > 0,43). Por consiguiente, seguimos la recomendación de Hariri et al (39) y modelamos el genotipo como una variable de dos niveles (portadores de S' frente a homocigotos L'). Los factores predictores de la reacción al estrés en la zona de guerra en los modelos de MRM fueron tiempo (meses transcurridos desde el despliegue) tiempo<sup>2</sup>, género sexual, factores estresantes en la zona de guerra (evaluados mensualmente durante el despliegue), genotipo para 5-HTTLPR (portador de S' frente a L'L') y la interacción entre el genotipo para 5-HTTLPR y el grado de exposición a factores estresantes en la zona de guerra.

Siguiendo a Hedeker y Gibbons (40), desglosamos la medida mensual de los factores estresante en la zona de guerra en un efecto intermedio por soldado (el grado promedio de factores estresantes comunicado durante el periodo de despliegue) y un efecto para cada soldado (la desviación del "grado promedio" de factores estresantes para cada soldado en cada momento, referida como "cambio en los factores estresantes en la zona de guerra"). Si no se hubiesen desglosado estos efectos habría ocurrido confusión en los efectos en y entre cada soldado, dando lugar a resultados potencialmente engañosos.

Todas las variables se centraron en su gran media de manera que los resultados para cada efecto principal representarían el efecto promedio para la muestra. Se incluyó el género como una covariable en todos los análisis, debido al enlace observado entre el género sexual y los síntomas de depresión y ansiedad.

## RESULTADOS

### Participantes

Se llevaron a cabo los análisis de los datos de 133 soldados que proporcionaron un total de 926 evaluaciones mensuales (número medio de evaluaciones  $6,96 \pm 5,62$ ; mediana 5,0; rango 1-18) La media de la edad de la muestra final fue  $23,5 \pm 6,0$  años. La gran mayoría de la muestra (85,7%) fue masculina y los participantes fueron predominantemente caucásicos (72,9%) de los cuales 24 (18% de la muestra total) fueron hispanoamericanos. Otros grupos étnicos y raciales comprendieron afroestadounidenses (9,8%), indios americanos (12,8%) y asiáticos/habitantes de las Islas del Pacífico (4,5%).

La duración media del despliegue fue  $393,0 \pm 67,8$  días. El número de factores estresantes en la zona de guerra en escenario comunicados por un soldado en determinado mes fluctuó de 0 a 18 (media  $\pm$  DE  $2,01 \pm 2,40$ ). El grado promedio de factores estresantes comunicados por cada soldado en el curso del despliegue fluctuó de 0 a 14 (media  $\pm$  DE  $3,08 \pm 2,75$ ). Los cambios mes a mes en los factores estresantes en la zona de guerra para un soldado fluctuaron de -9 a 9 (media  $\pm$ DE  $0,00 \pm 1,47$ ).

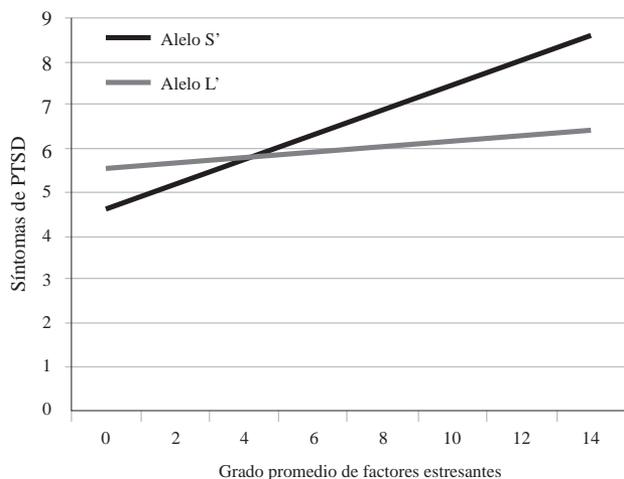
### Análisis de la curva de crecimiento de factores estresantes en la zona de guerra y reacciones al estrés en la zona de guerra durante el transcurso del tiempo

Loa análisis iniciales de MRM se llevaron a cabo para examinar los efectos lineales y cuadráticos del tiempo para los 3 índices de las reacciones al estrés en la zona de guerra. Los resultados revelaron que la tenencia cuadrática en el transcurso del tiempo fue significativa para las 3 medidas:  $b = -0,02$ ,  $t(147) = -5,08$ ;  $p < 0,001$  para los síntomas de PTSD;  $b = -0,04$ ,  $t(44) = -4,77$ ,  $p < 0,001$  para los síntomas de depresión; y  $b = 0,06$ ,  $t(49) = -3,97$ ;  $p < 0,001$  para los síntomas de ansiedad. Por el contrario, para todas las medidas el efecto lineal del tiempo no fue significativo (valores de la  $p > 0,43$ ). Estos resultados indican que, después del despliegue los síntomas aumentaron constantemente con un pico alrededor de los 8 meses después del despliegue, seguido de un restablecimiento gradual de los grados iniciales alrededor del mes 16.

La exposición de los soldados a los factores estresantes en la zona de guerra en el transcurso del tiempo siguió un patrón diferente. Ni la tendencia lineal ni la cuadrática fueron significativas (valores de la  $p > 0,26$ ), lo que indica que los factores estresantes permanecieron relativamente constantes durante el lapso del despliegue de los soldados.

### Principales efectos de los factores estresantes en la zona de guerra, genotipo para 5-HTTLPR y género sexual sobre las reacciones al estrés en la zona de guerra

Los resultados de los análisis de MRM revelaron que las mayores concentraciones promedio de factores estresantes en la zona de guerra se relacionaban significativamente con mayores



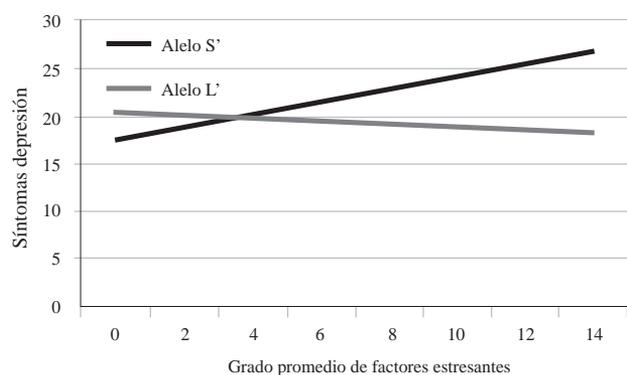
**Figura 1.** Efectos moderadores del genotipo para 5-HTTLPR sobre el surgimiento de síntomas de trastorno por estrés posttraumático (PTSD) en respuesta a grados crecientes de factores estresantes en la zona de guerra.

reacciones al estrés en la zona de guerra en las 3 variables:  $b = 0,22$ ,  $t(137) = 4,01$ ;  $p < 0,001$  para los síntomas de PTSD;  $b = 0,49$ ,  $t(135) = 2,28$ ;  $p < 0,05$  para los síntomas de depresión; y  $b = 1,12$ ,  $t(141) = 3,22$ ;  $p < 0,01$  para los síntomas por ansiedad. Así mismo, los cambios mes a mes en los factores estresantes en la zona de guerra se relacionaron positivamente con los grados concomitantes de síntomas de depresión ( $b = 0,062$ ,  $t(60) = 3,63$ ;  $p = 0,001$ ) y los síntomas de ansiedad ( $b = 1,21$ ,  $t(59) = 4,14$ ;  $p < 0,001$ ), pero no con los síntomas de PTSD ( $p > 0,23$ ). Las mujeres, en comparación con los varones, informaron mayores grados de síntomas depresivos ( $b = 2,86$ ,  $t(82) = 2,12$ ;  $p < 0,05$ ) y síntomas de ansiedad ( $b = 5,47$ ,  $t(92) = 2,42$ ;  $p < 0,05$ ). El genotipo para 5-HTTLPR no tuvo ningún efecto principal significativo sobre cualquiera de los tres índices de las reacciones al estrés en la zona de guerra (valores de la  $p < 0,55$ ) (tabla 1).

Para los factores estresantes en la zona de guerra, las mujeres tuvieron la tendencia a informar un poco menos de factores estresantes que los varones ( $b = -1,21$ ,  $t(93) = 1,93$ ;  $p = 0,057$ ), lo que tal vez refleja diferentes asignaciones a la zona de guerra. No hubo diferencias entre los números de factores estresantes experimentados por los portadores de alelo S' en comparación con los homocigotos L' ( $p = 0,97$ ).

### Efectos de la interacción entre los factores estresantes en la zona de guerra y el genotipo para 5-HTTLPR en las reacciones al estrés en la zona de guerra

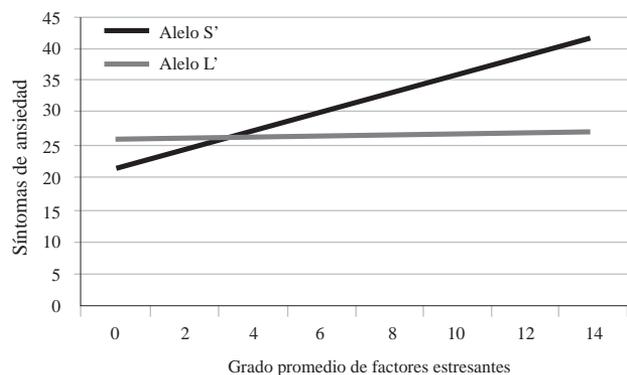
Los análisis de MRM revelaron interacciones significativas entre el genotipo para 5-HTTLPR y el grado promedio de factores estresantes durante el despliegue de las tres medidas de reacciones al estrés en la zona de guerra:  $b = 0,21$ ,  $t(121) = 2,08$ ;  $p < 0,05$  para los síntomas de PTSD;  $b = 0,83$ ,  $t(126) = 2,13$ ;  $p < 0,05$  para los síntomas de depresión;  $b = 1,36$ ,  $t(134) = 2,12$ ;  $p < 0,05$  para los síntomas de ansiedad. Sin embargo, ninguna de las interacciones entre el genotipo para 5-HTTLPR y los cambios mes a mes en los factores estresantes en la zona de guerra fue significativo (valores de la  $p > 0,28$ ) (tabla 1).



**Figura 2.** Efectos moderadores del genotipo para 5-HTTLPR sobre el surgimiento de síntomas de depresión en respuesta a grados crecientes de factores estresantes en la zona de guerra

Para analizar el carácter de estas interacciones entre el genotipo para 5-HTTLPR y el grado promedio de factores estresantes en la zona de guerra, seguimos las recomendaciones formuladas por Aiken y West (41). Utilizando este enfoque, calculamos la relación entre los grados de estrés promedio de los soldados y sus reacciones al estrés por separado para los portadores de S' y sus contrapartes homocigotos L' (en este método se utiliza toda la muestra para calcular cada declive simple, pero se calculan estos efectos para cada grupo de soldado por separado). Para los homocigotos L' los mayores grados de estrés promedio comunicados en el campo no pronosticaron mayores síntomas:  $b = 0,07$ ,  $t(85) = 0,86$ ;  $p > 0,39$  para los síntomas de PTSD;  $b = -0,12$ ,  $t(108) = -0,43$ ,  $p > 0,66$  para los síntomas de depresión;  $b = 0,11$ ,  $t(116) = 0,24$ ;  $p > 0,81$  para los síntomas de ansiedad. En contraste, y en congruencia con nuestra hipótesis, los portadores de S' respondieron a mayores grados de estrés promedio con mayores grados de síntomas de PTSD ( $b = 0,28$ ,  $t(134) = 4,01$ ,  $p < 0,001$ ); síntomas depresivos ( $b = 0,71$ ,  $t(138) = 2,62$ ,  $p = 0,01$ ) y síntomas de ansiedad ( $b = 1,48$ ,  $t(142) = 3,39$ ;  $p = 0,001$ ) (véase figuras 1, 2 y 3).

Para investigar si estos hallazgos se debían a trastornos psicopatológicos preexistentes, repetimos estos análisis efectuando el ajuste con respecto al antecedente de un trastorno del eje I en el curso de la vida (0 = ningún trastorno, 1 = 1 o más trastornos del Eje I). Aunque un antecedente de trastorno del eje I en



**Figura 3.** Efectos moderadores del genotipo para 5-HTTLPR sobre el surgimiento de síntomas de ansiedad en respuesta a los grados crecientes de factores estresantes en la zona de guerra

general se relacionó con mayores reacciones al estrés en la zona de guerra ( $b=0,49$ ,  $t(123)=1,85$ ;  $p < 0,07$  para los síntomas de PTSD;  $b=2,48$ ,  $t(103)=2,59$ ,  $p=0,005$  para los síntomas de depresión; y  $b=4,54$ ,  $t(113)=2,89$ ;  $p=0,005$  para los síntomas de ansiedad), todos los efectos significativos comunicados antes (incluidas las interacciones entre genotipo y grado de factores estresantes) fueron todavía significativos después del ajuste con respecto a ese antecedente.

### Efectos de la raza en la moderación de los efectos interactivos

Dado que las diferencias en los antecedentes genéticos de individuos según se representaron por la raza pueden confundir los efectos de los polimorfismos genéticos específicos (42), se efectuaron análisis de MLM para examinar el efecto de la raza sobre los efectos de la interacción observados entre los factores estresantes en la zona de guerra y el genotipo para 5-HTTLPR para cada uno de los tres reacciones al estrés en la zona de guerra.

La raza se codificó como caucásica ( $n=97$ ), afroestadounidense ( $n=13$ ) y otra ( $n=23$ ) y estuvo representada por dos variables simuladas. Las interacciones se formaron entre estas dos variables simuladas y todos los términos que pronosticaron el resultado de los análisis de MRM.

Los análisis resultantes fueron congruentes en mostrar ningún efecto significativo para la raza. Al comparar los modelos con y sin la raza como una variable no se demostraron diferencias significativas en sus calificaciones de desviación ( $-2 \log$  de probabilidades):  $X^2(12) = 6,18$ ,  $p = 0,91$  para los síntomas de PTSD,  $X^2(12) = 11,19$ ,  $p = 0,51$  para síntomas de depresión y  $X^2(12) = 19,88$ ,  $p = 0,054$  para los síntomas de ansiedad. Estos resultados indican que la raza no tuvo ningún efecto global significativo sobre algunas de las reacciones en la zona de guerra. Además, ninguna de las interacciones entre raza, factores estresantes en la zona de guerra y genotipo para 5-HTTLPR fueron significativas para el PTSD, la depresión o los síntomas de ansiedad (todos los valores de la  $p$  fluctuaron entre 0,17 y 0,47), lo que indica que las interacciones observadas entre factores estresantes en la zona de guerra y el genotipo para 5-HTTLPR no estuvieron sujetas a la influencia de la raza de los soldados.

## DISCUSIÓN

Nuestra evaluación basada en la red en el escenario nos permitió analizar en forma prospectiva los efectos principales e interactivos del genotipo para 5-HTTLPR y la exposición a los factores estresantes en la zona de guerra para pronosticar la disfunción psicológica según ocurre en el curso del despliegue de los soldados. Los resultados proporcionan nueva evidencia de una relación entre el genotipo para 5-HTTLPR, el grado de exposición a los factores estresantes en la zona de guerra y los síntomas de PTSD, depresión y ansiedad entre los soldados destacados a una zona de guerra. Nuestro método ofrece ventajas significativas en las evaluaciones estáticas retrospectivas que se utilizan en previos estudios sobre el riesgo del estrés de combate (31).

Los cambios en las reacciones al estrés en la zona de guerra en el transcurso del tiempo fueron más complejos que lo espe-

rado con base en los estudios previos de una relación positiva entre la duración del despliegue y las reacciones al estrés en la zona de guerra (43, 44). Cada uno de los tres índices estudiados de las reacciones al estrés en la zona de guerra – síntomas de PTSD, síntomas de depresión y síntomas de ansiedad – mostró un patrón de U invertida significativo en sus curvas de crecimiento respectivas en el curso del tiempo. Las reacciones al estrés aumentaron durante los primeros ocho meses del despliegue pero luego disminuyeron a sus niveles previos en el curso de los ocho meses finales. Este hallazgo puede reflejar los efectos de una habituación simple o un aumento en el sentido de dominio de los soldados en respuesta a la confrontación repetida con factores estresantes en la zona de guerra similares.

No identificamos indicios de un efecto principal del genotipo para 5-HTTLPR sobre alguna de las tres reacciones al estrés en la zona de guerra. Este hallazgo es congruente con estudios longitudinales previos que muestran que 5-HTTLPR modera, pero no predice como efecto principal, la repercusión del estrés sobre el riesgo de depresión (45-48) y ansiedad (28). Puesto que se ha señalado que el genotipo para 5-HTTLPR puede influir en el riesgo de una persona de exponerse a factores estresantes a través de la correlación gen-ambiente (49), evaluamos si los portadores de S' tenían más probabilidades de informar grados acentuados de exposición a los factores estresantes en la zona de guerra en relación con los homocigotos L'. No identificamos tal relación entre el genotipo para 5-HTTLPR y la gravedad de los factores estresantes en la zona de guerra. Este hallazgo no es sorprendente, ya que las potenciales amenazas (factores estresantes) que afrontan los soldados en una zona de guerra no suelen estar bajo el control del soldado individual, en tanto que en el contexto no militar, las variables del individuo como los factores genéticos y los rasgos de la personalidad tienen más probabilidades de influir en las situaciones que las personas afrontan.

En congruencia con estudios previos (31, 50), los soldados que comunicaron factores estresantes en la zona de guerra más graves también informaron mayores grados de síntomas de PTSD, depresión y ansiedad. Sin embargo, este efecto principal de los factores estresantes en la zona de guerra fue moderado por el genotipo para 5-HTTLPR. En concreto, los portadores de S' respondieron a grados crecientes de factores estresantes en la zona de guerra con reacciones a tal estrés cada vez mayores en cuanto a los tres dominios de síntomas. Por el contrario, no hubo ninguna relación entre los factores estresantes en la zona de guerra y el surgimiento de síntomas psicológicos para los homocigotos L'. Este hallazgo es muy congruente con una formulación de diátesis al estrés del combate (51) y con la moderación del riesgo de disfunción psicosocial por el alelo S' de 5-HTTLPR específicamente ante la presentación de episodios estresantes en la vida (5).

Nuestro efecto GxE observado posiblemente es mediado a través de la conformación de respuestas conductuales y neurales al estrés por 5-HTTLPR. Según lo describieron Caspi et al (21), 5-HTTLPR constituye un sustrato genético para el rasgo de personalidad de emocionalidad negativa, que se ha conceptualizado como la propensión a experimentar estados emocionales aversivos en condiciones de estrés (47, 52, 53). Esta expresión del alelo S' sobre la emocionalidad negativa refleja la influencia del polimorfismo sobre la señalización de serotonina y, a su vez, la aparición y el funcionamiento de un circuito corticolím-

bico distribuido que media las respuestas conductuales y fisiológicas al estrés, la amenaza y el traumatismo (14,15). Específicamente, el alelo S' (o S) del 5-HTTLPR conlleva un incremento de la reactividad de la amígdala relacionada con la amenaza, que es decisivo para la expresión del condicionamiento al temor y la ansiedad (54).

En congruencia con la mayor tendencia a la atención a la amenaza observada en individuos con una gran emocionalidad negativa y la importancia de la amígdala en impulsar esta tendencia, nuestro grupo recientemente ha demostrado, en una subserie de estos soldados, que el alelo S' está relacionado con una tendencia en la atención previa al despliegue para los estímulos aversivos (55) así como cambios previos a posteriores al despliegue en la tendencia de la mirada hacia los estímulos faciales negativos (56). Ahora estamos explorando activamente los vínculos entre el genotipo para 5-HTTLPR, la reactividad de la amígdala relacionada con la amenaza, los índices fisiológicos y conductuales de la emocionalidad negativa (38) y el surgimiento de reacciones al estrés en la zona de guerra.

Varias características del diseño del estudio merecen comentario. En primer lugar, optamos por utilizar una clasificación trialélica de 5-HTTLPR para explicar el genotipo rs25531. En nuestra muestra, 3,4% de los alelos L se reclasificaron funcionalmente bajo la categoría de expresión baja con base en el estado rs25531 (es decir LG). Estos se habrían clasificado incorrectamente como altamente expresivos si hubiésemos utilizado el sistema de clasificación bialélica normal. Aunque los diferentes esquemas de clasificación no afectaron a los resultados del presente estudio, este problema de la clasificación incorrecta puede ser uno de los factores que contribuya a las discrepancias en los hallazgos en los diferentes estudios. En segundo lugar, nuestro diseño prospectivo ofrece ventajas con respecto a los diseños de solo casos, casos y testigos, así como transversales, al minimizar los sesgos de notificación relacionados con la evaluación retrospectiva de la exposición al factor estresante. En tercer lugar, nuestra evaluación repetida de los factores estresantes en la zona de guerra y síntomas de PTSD, depresión y ansiedad nos permite analizar los patrones de cambio en los síntomas como resultado de la exposición positiva a los factores estresantes. Evidencia convergente de investigación realizada en roedores, primates y seres humanos implica la exposición repetida a un factor estresante como una dimensión decisiva para determinar el surgimiento de las alteraciones psicopatológicas (21).

Cabe hacer notar varias limitaciones de nuestro estudio. En primer lugar, el tamaño de la muestra limita la potencia y la estabilidad de nuestros hallazgos entre los subgrupos como los participantes de minorías raciales o étnicas. En segundo lugar, aunque los participantes fueron alistados de 10 diferentes unidades del ejército, no podemos descartar la posibilidad de que nuestros hallazgos puedan no generalizarse a soldados ajenos a Fort Hood. Está justificada la replicación con muestras más extensas de múltiples bases del ejército. En tercer lugar optamos por incluir solo soldados que no tenían antecedente de despliegue previo a una zona de guerra, a fin de descartar la ambigüedad a la exposición previa. Sin embargo, está decisión de diseño impidió la investigación de los efectos de la interacción entre 5-HTTLPR y el despliegue previo. En cuarto lugar, aunque nuestras evaluaciones de las reacciones al estrés en la zona de guerra están basadas en medidas de síntomas autonoti-

ficados validadas, las cuales ofrecen la ventaja de proporcionar un medio cómodo para modelar el cambio en los síntomas psicológicos durante el despliegue y para evaluar los efectos principales e interactivos de influencias genéticas y ambientales sobre esos cambios, no evalúan los diagnósticos umbral de PTSD, depresión u otros trastornos por ansiedad. Cabe hacer notar que tras su retorno del despliegue, a los soldados se les administraron varias entrevistas diagnósticas (es decir, la SCID y la escala de PTSD administrada por profesional clínico) por un clínico capacitado. En congruencia con los estudios previos que utilizaron criterios diagnósticos estrictos (4, 57), solo un pequeño porcentaje (15%) cumplió todos los criterios para un trastorno mental umbral. Los pequeños números de diagnósticos umbral impidieron análisis formales de esta variable. Sin embargo, la importancia de evaluar la dimensionalidad completa del trastorno psicopatológico, sobre todo del estado de ánimo y la ansiedad, han surgido como un factor decisivo para avanzar el tratamiento y la prevención (58). En consecuencia, nuestro enfoque en las medidas continuadas de síntomas probablemente sea una ventaja para mapear los sustratos genéticos y ambientales del riesgo de trastornos psiquiátricos.

A pesar del surgimiento de la bibliografía de GxE sobre la importancia del genotipo para 5-HTTLPR en moderar la sensibilidad al estrés y los debates en torno a la misma (1, 3, 21, 22), esta es la primera investigación en evaluar la interacción entre 5-HTTLPR y la exposición al estrés en soldados destacados a una zona de guerra. Los resultados actuales sirven para reproducir y extender los hallazgos positivos de estudios previos en varias formas importantes.

En primer lugar, se ha señalado que tanto el tipo de factor estresante (específico frente a no específico) como el método de evaluación del factor estresante (entrevista frente a autonotificación) pueden explicar la discrepancia en los hallazgos a través de los estudios. En concreto, Caspi et al (21) aseguran que los estudios que emplean evaluaciones de situaciones estresantes a través de entrevistas por contraposición a la autonotificación tienen más probabilidades de mostrar apoyo a la interacción entre 5-HTTLPR y estrés. Nuestro estudio, que utilizó medidas de factores estresantes a través de entrevistas por contraposición a la autonotificación tiene más probabilidades de mostrar apoyo a la interacción entre 5-HTTLPR y estrés. Nuestro estudio, en que se utilizó medidas de factores estresantes en la zona de guerra a través de autonotificaciones basadas en la red, parece señalar lo contrario. Esta diferencia puede reflejar el carácter repetido de nuestras evaluaciones autonotificadas, lo cual puede haber conducido a una notificación más exacta. Como alternativa, podría ser un resultado del análisis de MRM utilizado en el estudio actual, que incrementó la potencia al incluir a todos los sujetos, independientemente de los datos faltantes, y un gran número de datos puntuales de evaluaciones repetidas.

En segundo lugar, nuestros hallazgos señalan la importancia de la gravedad del factor estresante para moderar la repercusión del genotipo para 5-HTTLPR en el riesgo de que los soldados experimenten disfunción psicológica mientras son desplegados. Los portadores de S' mostraron grados equivalentes de síntomas de PTSD, depresivos y por ansiedad en relación con los homocigotos L' cuando los factores estresantes en zona de guerra específicos fueron bajos, pero mostraron mayores síntomas en las tres dimensiones a medida que se incrementó la exposición a los factores estresantes en la zona de guerra.

En consecuencia, nuestros datos respaldan un papel específico del genotipo para 5-HTTLPR como un factor de vulnerabilidad genética que potencia los efectos del estrés en la zona de guerra sobre el bienestar psicológico de los soldados desplegados. En términos más generales, amplían la utilidad potencial de este polimorfismo, sobre todo cuando se combina con otros moderadores genéticos del riesgo, para informar al desarrollo de biomarcadores que pronostiquen una resistencia relativa a la adversidad y una vulnerabilidad al estrés en términos generales.

## Agradecimientos

Esta investigación fue financiada por el U.S. Army Research, Development y Engineering Command Acquisition Center, Natick Contracting Division y la Agencia de Proyectos de Investigación Avanzada del ejército de Estados Unidos bajo contrato W911QY-07-C-0002 (a M.J. Telch). Los patrocinadores no participaron en el diseño o en la conducción del estudio; la recolección, el análisis, la gestión o la interpretación de los datos; y la preparación o la aprobación del manuscrito. Los puntos de vista expresados en esta publicación son de los autores y no necesariamente son aprobados por el Ejército de los Estados Unidos.

## Bibliografía

- Duncan LE, Keller MC. A critical review of the first 10 years of candidate gene-by-environment interaction research in psychiatry. *Am J Psychiatry* 2011;168:1041-9.
- Rutter M, Moffitt TE. Gene-environment interplay and psychopathology: multiple varieties but real effects. *J Child Psychol Psychiatry* 2006;47:226-61.
- Karg K, Burmeister M, Shedden K et al. The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression metaanalysis revisited: evidence of genetic moderation. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:444-54.
- Smith TC, Ryan MA, Wingard DL et al. New onset and persistent symptoms of post-traumatic stress disorder self reported after deployment and combat exposures: prospective population based US military cohort study. *BMJ* 2008;336:366-71.
- Kessler RC, Sonnega A, Bromet E et al. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:1048-60.
- Brewin CR, Andrews B, Valentine JD. Meta-analysis of risk factors for posttraumatic stress disorder in trauma-exposed adults. *J Consult Clin Psychol* 2000;68:748-66.
- Mehta D, Binder EB. Gene x environment vulnerability factors for PTSD: the HPA axis. *Neuropharmacology* 2012;62:654-62.
- True WR, Rice J, Eisen SA et al. A twin study of genetic and environmental contributions to liability for posttraumatic stress symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:257-64.
- Kendler KS, Kessler RC, Walters EE et al. Stressful life events, genetic liability, and onset of an episode of major depression in women. *Am J Psychiatry* 1995;152:833-42.
- Cornelis MC, Nugent NR, Amstadter AB et al. Genetics of posttraumatic stress disorder: review and recommendations for genome-wide association studies. *Curr Psychiatry Rep* 2010;12:313-26.
- Binder EB, Bradley RG, Liu W et al. Association of FKBP5 polymorphisms and childhood abuse with risk of posttraumatic stress disorder symptoms in adults. *JAMA* 2008;299:1291-305.
- Nelson EC, Agrawal A, Pergadia ML et al. Association of childhood trauma exposure and GABRA2 polymorphisms with risk of posttraumatic stress disorder in adults. *Mol Psychiatry* 2009;14:234-5.
- Amstadter AB, Koenen KC, Ruggiero KJ et al. Variant in RGS2 moderates posttraumatic stress symptoms following potentially traumatic event exposure. *J Anxiety Disord* 2009;23:369-73.
- Holmes A, Hariri AR. The serotonin transporter gene-linked polymorphism and negative emotionality: placing single gene effects in the context of genetic background and environment. *Genes Brain Behav* 2003;2:332-5.
- Hariri AR, Holmes A. Genetics of emotional regulation: the role of the serotonin transporter in neural function. *Trends Cogn Sci* 2006;10:182-91.
- Heinz A, Jones DW, Mazzanti C et al. A relationship between serotonin transporter genotype and in vivo protein expression and alcohol neurotoxicity. *Biol Psychiatry* 2000;47:643-9.
- Lesch KP, Bengel D, Heils A et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996;274:1527-31.
- Wendland JR, Martin BJ, Kruse MR et al. Simultaneous genotyping of four functional loci of human SLC6A4, with a reappraisal of 5-HTTLPR and rs25531. *Mol Psychiatry* 2006;11:224-6.
- Hu X, Oroszi G, Chun J et al. An expanded evaluation of the relationship of four alleles to the level of response to alcohol and the alcoholism risk. *Alcohol Clin Exp Res* 2005;29:8-16.
- Rhodes RA, Murthy NV, Dresner MA et al. Human 5-HT transporter availability predicts amygdala reactivity in vivo. *J Neurosci* 2007;27:9233-7.
- Caspi A, Hariri AR, Holmes A et al. Genetic sensitivity to the environment: the case of the serotonin transporter gene and its implications for studying complex diseases and traits. *Am J Psychiatry* 2010;167:509-27.
- Mercer KB, Orcutt HK, Quinn JF et al. Acute and posttraumatic stress symptoms in a prospective gene x environment study of a university campus shooting. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:89-97.
- Kilpatrick DG, Koenen KC, Ruggiero KJ et al. The serotonin transporter genotype and social support and moderation of posttraumatic stress disorder and depression in hurricane-exposed adults. *Am J Psychiatry* 2007;164:1693-9.
- Koenen KC, Aiello AE, Bakshis E et al. Modification of the association between serotonin transporter genotype and risk of posttraumatic stress disorder in adults by county-level social environment. *Am J Epidemiol* 2009;169:704-11.
- Xie P, Kranzler HR, Poling J et al. Interactive effect of stressful life events and the serotonin transporter 5-HTTLPR genotype on posttraumatic stress disorder diagnosis in 2 independent populations. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:1201-9.
- Kolassa I, Ertl V, Eckart C et al. Association study of trauma load and SLC6A4 promoter polymorphism in posttraumatic stress disorder: evidence from survivors of the Rwandan genocide. *J Clin Psychiatry* 2010;71:543-7.
- Grabe HJ, Spitzer C, Schwahn C et al. Serotonin transporter gene (SLC6A4) promoter polymorphisms and the susceptibility to posttraumatic stress disorder in the general population. *Am J Psychiatry* 2009;166:926-33.
- Hoge CW, Castro CA, Messer SC et al. Combat duty in Iraq and Afghanistan, mental health problems, and barriers to care. *N Engl J Med* 2004;351:13-22.
- Hoge CW, Castro CA, Messer SC et al. Combat duty in Iraq and Afghanistan, mental health problems and barriers to care. *US Army Med Dep J* 2008;7-17.
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M et al. Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Patient Edition (SCID-I/P). New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute, 2002.

31. Lee HJ, Goudarzi K, Baldwin B et al. The Combat Experience Log: a web-based system for the in theater assessment of war zone stress. *J Anxiety Disord* 2011;25:794-800.
32. King DW, King LA, Voight DS. Manual for the Deployment Risk and Resilience Inventory (DRRI): a collection of measures for studying deployment related experiences of military veterans. Boston: National Center for PTSD, 2003.
33. Bliese PD, Wright KM, Adler AB et al. Validating the primary care posttraumatic stress disorder screen and the posttraumatic stress disorder checklist with soldiers returning from combat. *J Consult Clin Psychol* 2008;76:272-81.
34. Andresen EM, Malmgren JA, Carter WB et al. Screening for depression in well older adults: evaluation of a short form of the CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale). *Am J Prev Med* 1994;10:77-84.
35. Eaton W, Smith C, YbarraMet al. Center for Epidemiologic Studies Depression Scale: review and revision (CESD and CESD-R). In: Maruish M (ed). *The use of psychological testing for treatment planning and outcomes assessment*, 3rd ed. Mahwah: Lawrence Erlbaum, 2004:363-77.
36. Rogers NL, Cole SA, Lan HC et al. New saliva DNA collection method compared to buccal cell collection techniques for epidemiological studies. *Am J Hum Biol* 2007;19:319-26.
37. Zalsman G, Huang Y-Y, Oquendo MA et al. Association of a triallelic serotonin transporter gene promoter region (5-HTTLPR) polymorphism with stressful life events and severity of depression. *Am J Psychiatry* 2006;163:1588-93.
38. Telch MJ, Rosenfield D, Lee H et al. Emotional reactivity to a single inhalation of 35% carbon dioxide and its association with later symptoms of post-traumatic stress and anxiety in soldiers deployed to Iraq. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:1161-8.
39. Hariri AR, Drabant EM, Munoz KE et al. A susceptibility gene for affective disorders and the response of the human amygdala. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:146-52.
40. Hedeker D, Gibbon RD. *Longitudinal data analysis*. Hoboken: Wiley-Interscience, 2006.
41. Aiken LS, West SG. *Multiple regression: testing and interpreting interactions*. Newbury Park: Sage, 1991.
42. Holmes A, Lit Q, Murphy DL et al. Abnormal anxiety-related behavior in serotonin transporter null mutant mice: the influence of genetic background. *Genes Brain Behav* 2003;2:365-80.
43. Rona RJ, Fear NT, Hull L et al. Mental health consequences of overstretch in the UK armed forces: first phase of a cohort study. *BMJ* 2007;335:603.
44. Shen YC, Arkes J, Pilgrim J. The effects of deployment intensity on post-traumatic stress disorder: 2002-2006. *Mil Med* 2009;174:217-23.
45. 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.
46. Kendler KS, Kuhn JW, Vittum J et al. The interaction of stressful life events and a serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression: a replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:529-35.
47. Jacobs N, Kenis G, Peeters F et al. Stress-related negative affectivity and genetically altered serotonin transporter function: evidence of synergism in shaping risk of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:989-96.
48. Wilhelm K, Mitchell PB, Niven H et al. Life events, first depression onset and the serotonin transporter gene. *Br J Psychiatry* 2006;188:210-5.
49. Jaffee SR, Price TS. Gene-environment correlations: a review of the evidence and implications for prevention of mental illness. *Mol Psychiatry* 2007;12:432-42.
50. Kolkow TT, Spira JL, Morse JS et al. Post-traumatic stress disorder and depression in health care providers returning from deployment to Iraq and Afghanistan. *Mil Med* 2007;172:451-5.
51. McKeever VM, Huff ME. A diathesis-stress model of posttraumatic stress disorder: ecological, biological, and residual stress pathways. *Rev Gen Psychol* 2003;7:237.
52. Watson D, Clark LA. Negative affectivity: the disposition to experience aversive emotional states. *Psychol Bull* 1984;96:465-90.
53. Lesch K-P, Bengel D, Heils A et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996;274:1527.
54. Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A et al. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science* 2002;297:400-3.
55. Beevers CG, Marti CN, Lee HJ et al. Associations between serotonin transporter gene promoter region (5-HTTLPR) polymorphism and gaze bias for emotional information. *J Abnorm Psychol* 2011;120:187-97.
56. Disner SG, Beevers CG, Lee H-J et al. War zone stress interacts with the 5-HTTLPR polymorphism to predict the development of sustained attention for negative emotion stimuli in soldiers returning from Iraq. *Clin Psychol Sci* 2013;1:413-25.
57. Engelhard IM, van den Hout MA, Weerts J et al. Deployment-related stress and trauma in Dutch soldiers returning from Iraq. Prospective study. *Br J Psychiatry* 2007;191:140-5.
58. Cuthbert BN. The RDoC framework: facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology. *World Psychiatry* 2014;13:28-35.

DOI 10.1002/wps.20215

# Eficacia comparativa y aceptabilidad de las psicoterapias para la depresión en niños y adolescentes: un análisis sistemático y metanálisis en red

XINYU ZHOU<sup>1</sup>, SARAH E. HETRICK<sup>2</sup>, PIM CUIJPERS<sup>3</sup>, BIN QIN<sup>1</sup>, JÜRGEN BARTH<sup>4</sup>, CRAIG J. WHITTINGTON<sup>5</sup>, DAVID COHEN<sup>6</sup>, CINZIA DEL GIOVANE<sup>7</sup>, YIYUN LIU<sup>1</sup>, KURT D. MICHAEL<sup>8</sup>, YUQING ZHANG<sup>1</sup>, JOHN R. WEISZ<sup>9</sup>, PENG XIE<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China; <sup>2</sup>Oxygen National Centre of Excellence in Youth Mental Health, University of Melbourne, Melbourne, Australia; <sup>3</sup>Department of Clinical Psychology, VU University Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands; <sup>4</sup>Institute of Complementary and Integrative Medicine, University Hospital and University of Zurich, Zurich, Switzerland; <sup>5</sup>Research Department of Clinical, Educational and Health Psychology, University College London, London, UK; <sup>6</sup>Department of Child and Adolescent Psychiatry, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Institut des Systèmes Intelligents et Robotiques, Université Pierre et Marie Curie, Paris, France; <sup>7</sup>Department of Diagnostic, Clinical and Public Health Medicine, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy; <sup>8</sup>Department of Psychology, Appalachian State University, Boone, NC, USA; <sup>9</sup>Department of Psychology, Harvard University, Cambridge, MA, USA

Los metanálisis previos de psicoterapias para la depresión en niños y adolescentes estaban limitados debido al pequeño número de estudios con comparaciones directas entre dos tratamientos. Se llevó a cabo un metanálisis en red, un nuevo enfoque que integra evidencia directa e indirecta de estudios aleatorizados controlados, para investigar la eficacia comparativa y la aceptabilidad de las psicoterapias para la depresión en niños y adolescentes. Las búsquedas sistemáticas dieron lugar a 52 estudios (total N = 3805) de nueve psicoterapias y cuatro condiciones de control. Evaluamos la eficacia en el periodo subsiguiente al tratamiento y en el seguimiento, así como la aceptabilidad (la suspensión por todas las causas) de las psicoterapias y condiciones de control. En la evaluación después del tratamiento, solo la terapia interpersonal (IPT) y la psicoterapia cognitiva-conductual (CBT) fueron significativamente más eficaces que la mayor parte de las condiciones de control (las diferencias medias estandarizadas, SMD, fluctuaron de -0,47 a -0,96). Asimismo, la IPT y la CBT fueron más útiles que la ludoterapia. Sólo la terapia psicodinámica y la ludoterapia no fueron significativamente superiores a la lista de espera. En el seguimiento, la IPT y la CBT fueron significativamente más eficaces que las condiciones de control (las SMD fluctuaron de -0,26 a -1,05) aunque sólo la IPT retuvo esta superioridad en el seguimiento, tanto a corto como a largo plazo. Además, la IPT y la CBT fueron más útiles que la terapia de solución de problemas. La lista de espera fue significativamente inferior a las otras condiciones de control. Con respecto a la aceptabilidad, la IPT y la terapia de solución de problemas tuvieron significativamente menos suspensiones por todas las causas que la terapia cognitiva y la CBT (las OR fluctuaron desde 0,06 hasta 0,33). Estos datos indican que la IPT y la CBT se debieran evaluar como las mejores psicoterapias disponibles para la depresión en niños y adolescentes. Sin embargo, en este grupo no se han estudiado bien varias psicoterapias alternativas. La lista de espera puede inflar el efecto de las psicoterapias, de manera que el placebo psicológico o el tratamiento habitual pueden ser preferibles como una condición de control en los estudios sobre psicoterapia.

**Palabras clave:** Psicoterapia, depresión, niños, adolescentes, psicoterapia cognitiva conductual, terapia interpersonal, terapia psicodinámica, terapia de solución de problemas, ludoterapia, lista de espera, metanálisis en red

(*World Psychiatry* 2015;14:207–222)

La depresión en personas jóvenes tiene implicaciones importantes para el desarrollo y contribuye a la máxima morbilidad en este grupo de edad (1). La prevalencia puntual de la depresión fluctúa de un 1,9% a un 3,4% en niños de escuela primaria y de un 3,2% a un 8,9% en adolescentes, y la frecuencia alcanza su máximo alrededor de la pubertad (2-4). La duración promedio de un episodio depresivo en niños y adolescentes es de casi nueve meses y el 70% de los pacientes cuya depresión remite presentará después otro episodio depresivo al cabo de cinco años, lo cual parece indicar una continuidad sustancial entre la depresión del niño y del adolescente y la depresión en la edad adulta (3,4). Además, debido a la presentación atípica y la alta frecuencia de trastornos concomitantes (5,6), muchos casos de depresión del niño y el adolescente se mantienen sin detectar y no reciben los tratamientos que necesitan (7-9). Por consiguiente, los niños y adolescentes con depresión presentan alteraciones graves en el funcionamiento social, por ejemplo, un aprovechamiento deficiente en la escuela y problemas de relaciones con familiares y compañeros (10) y muestran un incremento en el riesgo de auto daño y conductas suicidas (11).

Las directrices de ejercicio clínico recomiendan que se tome en cuenta la psicoterapia como tratamiento de primera opción para la depresión leve a moderada en niños y adolescentes (12-15) y que se reserve la medicación para los casos graves y para aquellos en los cuales no funciona la psicoterapia (12,13). Por la experiencia en Estados Unidos, se sabe que aproximadamente tres cuartas partes de los adolescentes tratados por depresión han recibido alguna forma de psicoterapia (16). Las controversias en torno a la eficacia y la tolerabilidad de fármacos antidepresivos, junto con la evidencia de un mayor riesgo de conducta suicida en niños y adolescentes tratados con algunos de estos fármacos, ha enfocado la atención en el empleo de la psicoterapia en esta población de corta edad (17-21).

En la actualidad se cuenta con una serie de psicoterapias para tratar la depresión en niños y adolescentes (22,23). Aunque hay un amplio consenso con respecto a que diversas psicoterapias son útiles para la depresión en pacientes niños y adolescentes, análisis sistemáticos y metanálisis recientes han cuestionado esta noción (24-28). Las magnitudes de efecto de la psicoterapia cognitiva conductual (CBT) recientemente han

disminuido (24) en comparación con las documentadas en metanálisis previos (25). En algunos metanálisis se ha informado que la CBT es superior a otras psicoterapias (26,27), en tanto que otros han señalado que los tratamientos no cognitivos (por ejemplo, terapia interpersonal, IPT) funcionan tan bien como los cognitivos (24,28). Sin embargo, las conclusiones de metanálisis tradicionales previos se basaron en un número limitado de estudios con comparaciones directas entre los dos tratamientos, en tanto que algunos tratamientos raras veces o nunca se han comparado directamente en un estudio aleatorizado controlado (RCT).

Implementamos un metanálisis en red, un nuevo enfoque metodológico que permite la comparación simultánea de múltiples intervenciones terapéuticas dentro de un solo análisis, y a la vez se conserva la distribución aleatoria (29). Este enfoque se aplicó para integrar la evidencia directa (proveniente de estudios en que se han comparado directamente las intervenciones) con la evidencia indirecta (información sobre dos tratamientos derivada a través de un comparador común, por ejemplo, lista de espera) para estimar la eficacia comparativa y la aceptabilidad de todos los tratamientos (30).

Previamente investigamos de esta manera la eficacia comparativa de las psicoterapias para pacientes adultos con depresión (31) y de fármacos adyuvantes en la depresión del adulto resistente al tratamiento (32). El objetivo del presente metanálisis en red fue proporcionar una evidencia exhaustiva y jerárquica sobre la eficacia y la aceptabilidad de todas las psicoterapias en el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes.

## MÉTODOS

### Protocolo del estudio y estrategia de investigación

Este análisis sistemático se informa utilizando las directrices PRISMA. El protocolo ha sido registrado con PROSPERO (CRD42014010014) y publicado en BMJ Open (33).

Se efectuó una búsqueda en ocho bases de datos electrónicas —PubMed, EMBASE, Cochrane, Web of Science, PsycINFO, CINAHL, LILACS y Disertaciones ProQuest— desde el 1 de enero de 1966 hasta el 1 de julio de 2014 con encabezamientos de temas médicos (MeSH) y palabras de texto. Asimismo se analizaron estudios de ClinicalTrials.gov, el portal de estudios de la Organización Mundial de la Salud y los estudios de la Food & Drug Administration (FDA) de Estados Unidos. No se aplicaron restricciones de lenguaje o restricciones para la publicación.

Se efectuó una búsqueda de estudios adicionales en las listas bibliográficas de todas las publicaciones identificadas, incluidos los metanálisis relevantes y los análisis sistemáticos. Se estableció contacto con los autores pertinentes para complementar los estudios incompletos en los artículos originales o para proporcionar nuevos datos de estudios no publicados.

### Selección de estudios

Dos investigadores independientes (BQ y YYL) seleccionaron los estudios para inclusión y las divergencias fueron resueltas por consenso. Efectuaron una selección de citas bibliográficas

a nivel de título y de resumen y luego recuperaron una breve lista de estudios potencialmente relevantes en texto completo. Esos artículos fueron analizados con detalle para garantizar que satisfacían todos los siguientes criterios.

Sólo se seleccionaron los RTC prospectivos, incluidos los estudios cruzados y aleatorizados por conglomerados. La población de estudio tenía que consistir en niños y adolescentes (de 6 a 18 años cuando inicialmente se alistaron en el estudio primario) que habían tenido un diagnóstico de depresión mayor, depresión menor, depresión intermitente o distimia, con base en las entrevistas diagnósticas estandarizadas, o sobrepasaban un umbral definido de antemano para los síntomas depresivos, utilizando una medida de la gravedad de la depresión validada.

Las intervenciones consistieron en cualquier psicoterapia manualizada o estructurada, como psicoterapia conductiva, psicoterapia cognitiva, CBT, terapia de familia, IPT, ludoterapia, terapia de solución de problemas, terapia psicodinámica y terapia de apoyo, independientemente de la duración y el número de sesiones de tratamiento. Los RCT compararon modalidades del mismo tipo de psicoterapia (en persona, por internet o telefónica), se consideraron diferentes condiciones de tratamiento (CBT o CBT más sesiones para progenitores) o diferentes formatos de intervención (grupo o individuo) como el mismo nodo en el análisis en red.

Las modalidades comparativas comprendieron otra clase de psicoterapia o una condición de control, como lista de espera, ningún tratamiento, tratamiento habitual o placebo psicológico.

Para reducir la incongruencia entre los estudios, excluimos aquellos que alistaron pacientes con depresión resistente a tratamiento o psicótica; o que implicaron terapias combinadas (es decir, combinación de diferentes intervenciones psicológicas, combinación de psicoterapia con farmacoterapia u otra intervención no psicoterapéutica) o que se enfocaron en el tratamiento de mantenimiento o la prevención de las recaídas; o en los cuales la intervención de psicoterapia no se dirigió específicamente al tratamiento de la depresión. Los estudios se consideraron elegibles si incluyeron pacientes con trastornos psiquiátricos concomitantes.

### Criterios de valoración

El criterio principal de valoración fue la eficacia después del tratamiento, según se determinó por la media de las puntuaciones de cambio en los síntomas de depresión desde el inicio hasta el final del seguimiento. Además, extrajimos los datos para el seguimiento a corto plazo (uno a seis meses) y a largo plazo (6 a 12 meses) en cada estudio. Si un estudio informó datos durante más de una ocasión en nuestros periodos de seguimiento puntuales (por ejemplo, tratamiento continuado o sesiones de refuerzo) no se incluyó en el análisis de seguimiento.

Cuando en un estudio se midieron los síntomas de depresión utilizando más de una escala, extrajimos los datos para la escala con el orden más alto en una jerarquía definida de antemano, con base en las propiedades psicométricas y lo apropiado de su empleo en niños y adolescentes en la congruencia de utilización entre los estudios (18). Se adaptó la Escala de Evaluación de la Depresión en Niños (CDRS-R, 34) para niños y adolescentes de la Escala de Hamilton para la Evaluación de la

Depresión (HAMD, 35), una herramienta validada que se suele utilizar en poblaciones de adultos. Tanto la CDRS-R como la HAMD tienen una buena fiabilidad y validez (36) y tuvieron el rango más alto en la jerarquía. El Inventario de Depresión de Beck (BDI, 37) y el Inventario de Depresión de los Niños (CDI, 38), fueron las escalas de autoevaluación de los síntomas de depresión que con más frecuencia se utilizaron y se clasificaron como las segundas con más jerarquía.

La aceptabilidad del tratamiento se definió operacionalmente como la suspensión por todas las causas, según se midió por la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento hasta el último lapso de seguimiento después de la intervención.

### Extracción de datos y riesgo de evaluación de sesgo

Los evaluadores independientes (BQ y YYL) clasificaron los enfoques de psicoterapia, extrajeron los datos y evaluaron el riesgo de sesgo con un buen acuerdo interevaluador ( $\kappa = 0,86$  a  $0,90$ ). Los investigadores extrajeron de manera independiente los parámetros de estudio clave utilizando una forma de resumen de datos estandarizada y evaluaron el riesgo de sesgo en estudios utilizando la herramienta de riesgo de sesgo del manual de Cochrane (39). Cualquier desacuerdo se analizó con un tercer investigador (XYZ).

### Síntesis y análisis de datos

Llevamos a cabo un metanálisis en red bayesiano para comparar la eficacia relativa y la aceptabilidad de diferentes psicoterapias y condiciones de control entre sí desde la mediana de la distribución posterior (29,30). Se calcularon las estimaciones combinadas de la diferencia media normalizada (SMD) con intervalos de credibilidad (ICr) del 95% para las variables continuas, y oportunidades relativas OR con ICr del 95% para las variables categóricas. La SMD es la diferencia en las puntuaciones medias del cambio desde el inicio hasta después del tratamiento entre dos grupos divididos en la desviación estándar (SD) combinada de las mediciones, en la que un valor de SMD negativo indica un mayor alivio sintomático (39). En la presencia de distribuciones previas mínimamente informativas, los ICr se pueden interpretar del mismo modo que los intervalos de confianza, y a niveles habituales de significación estadística se puede asumir una  $p$  bilateral de  $<0,05$ , si los ICr del 95% no incluyen cero (30).

Se calculó una magnitud de efecto de Cohen con corrección de Hedges para el sesgo de muestra pequeña para todas las comparaciones contenidas en los estudios (40). Si no se proporcionaron las medias y las desviaciones estándar, las calculamos a partir del valor de la  $p$  y otros índices estadísticos, según se describió en otra parte (41). Los resultados del análisis por intención de tratar (ITT) o ITT modificado se prefirieron a los resultados de los análisis de consumidores.

Se obtuvieron las estimaciones combinadas utilizando el método de Monte Carlo de cadenas de Markov. Dos cadenas de Markov se ejecutaron simultáneamente con diferentes valores iniciales arbitrariamente seleccionados. Para garantizar la convergencia, se evaluaron gráficos de trazo y la estadística de

Brooks-Gelman-Rubin (42). Se identificó que la convergencia era adecuada después de ejecutar 50.000 muestras para ambas cadenas. Estas muestras fueron después descartadas como "quemado", y los resúmenes posteriores se basaron en 100.000 simulaciones subsiguientes. El método de división de nodo se utilizó para calcular la incongruencia del modelo, que separó la evidencia en una comparación específica en evidencia directa e indirecta (43). Los valores de probabilidad se resumieron y se informaron como superficie bajo la curva de orden acumulado (SUCRA) y rangogramas, una transformación simple del orden medio que se utiliza para proporcionar una jerarquía de los tratamientos y para especificar tanto la ubicación como la varianza de todos los efectos relativos del tratamiento (44).

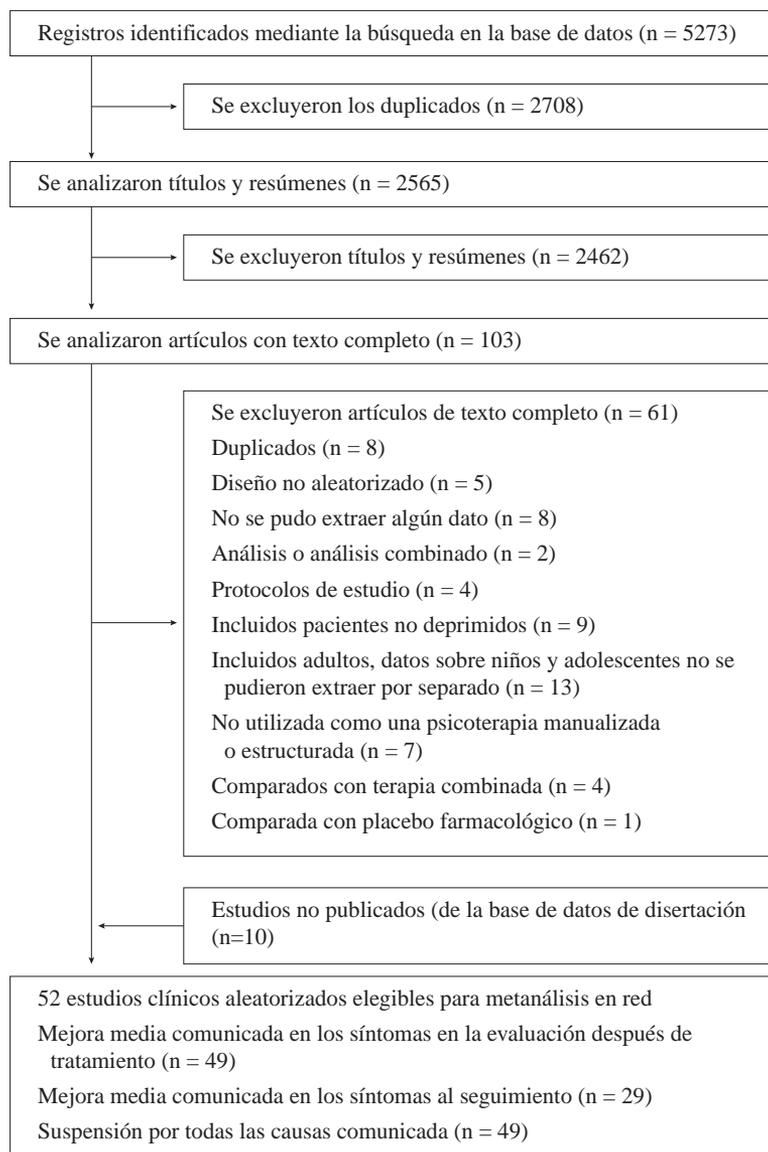
Se llevó a cabo el metanálisis en red utilizando el paquete del programa Win-BUGS (versión 1.4.3, MRC Biostatistics Unit, Cambridge, UK), con efectos de modelos aleatorios para estudios de múltiples grupos. Los otros análisis se realizaron y se presentaron según los paquetes de los programas Stata 11.0 y R 2.11.1.

Llevamos a cabo análisis de datos por subgrupos sobre la variable primaria (eficacia en el periodo subsiguiente al tratamiento) utilizando el modelo de meta-regresión y calculando la  $D$  de Somer (un coeficiente de correlación para una variable dicotómica y una variable ordinal) (45). Consideramos el cociente de género sexual (cociente masculino a femenino  $>1$  frente a  $<1$ ); grupo de edad (niños de 6 a 12 años frente a adolescentes de 13 a 18 años); número de sesiones planificadas ( $\leq 8$  frente a  $>8$  sesiones); formato de intervención (grupo frente a individuo); método para definir la presentación de depresión (diagnóstico de depresión mayor, depresión menor o distimia frente a gravedad de los síntomas depresivos); trastornos psiquiátricos concomitantes (con por contraposición a sin); riesgo de sesgo ("riesgo elevado" frente a "riesgo no claro" o "bajo riesgo"); tamaño de la muestra ( $\leq 50$  frente a  $>50$  pacientes); y año de publicación (previo a 2000 frente a 2000 o subsiguiente).

## RESULTADOS

Analizamos 52 RCT (46-97), incluyendo 116 condiciones (psicoterapias y condiciones de control) y 3.805 pacientes (véase el diagrama de flujo en la Figura 1). En general, se distribuyeron de manera aleatoria 2.361 pacientes a nueve psicoterapias (CBT,  $N = 1149$ ; IPT,  $N = 344$ ; terapia de apoyo,  $N = 244$ ; terapia cognitiva,  $N = 230$ ; terapia familiar,  $N = 134$ ; ludoterapia,  $N = 105$ ; terapia conductual,  $N = 76$ ; terapia de solución de problemas,  $N = 44$ ; o terapia psicodinámica,  $N = 35$ ). Los 1.444 pacientes restantes fueron distribuidos de manera aleatoria a cuatro condiciones de control (lista de espera,  $N = 419$ ; ningún tratamiento,  $N = 284$ ; tratamiento habitual,  $N = 432$ ; o placebo psicológico,  $N = 309$ ).

Los RCT fueron publicados entre 1980 y 2013. Las magnitudes de la muestra fluctuaron de 9 a 399 pacientes por estudio, con una mediana de 73. Aproximadamente tres quintas partes del total de participantes (59,9%) eran mujeres. Diez estudios incluyeron sólo niños, 37 adolescentes únicamente y cinco ambos. La mediana de edad de los participantes fue 14,7 años (rango: 7 a 18 años). La media del número de sesiones planificadas para psicoterapia fue 11,4 (rango: 5-36 sesiones). En la



**Figura 1.** Organigrama de la selección de estudios.

Tabla 1 se proporciona más información descriptiva sobre los estudios incluidos.

En 21 estudios (40%) se investigaron trastornos depresivos con evaluaciones diagnósticas normalizadas, en tanto que en 27 (52%) se exploraron los síntomas depresivos con una medida de gravedad de la depresión validada, y los restantes cuatro utilizaron ambos métodos. La mediana de la duración del tratamiento de fase aguda fue 9,5 semanas (rango: 4 a 36 semanas); la del periodo de seguimiento fue 8,1 meses (rango: 1-24 meses).

El riesgo de sesgo se evaluó como bajo con respecto a la generación aleatorizada de la secuencia de asignación en 25 RCT, ocultamiento de la asignación en seis RCT, enmascaramiento de los evaluadores de la variable con respecto a la asignación de tratamiento en 20 RCT, datos de variables incompletos en 28 RCT y notificación selectiva en 46 RCT.

Hubo 13 nodos (nueve psicoterapias más cuatro condicio-

nes de control) y 33 comparaciones en el gráfico de evidencias de red (Figura 2). En la Figura 3 se muestran los resultados de la eficacia en las evaluaciones después del tratamiento y de seguimiento. Por lo que respecta a la eficacia en la evaluación después del tratamiento, sólo dos psicoterapias (IPT y CBT) fueron significativamente más eficaces que la mayor parte de las condiciones de control, incluido el placebo psicológico, el tratamiento habitual y la lista de espera (las SMD fluctuaron desde -0,47 hasta -0,96). La IPT y la CBT también fueron significativamente más útiles que la ludoterapia (SMD = 0,93 y -0,80, respectivamente). Entre las nueve psicoterapias investigadas, sólo la terapia psicodinámica y la ludoterapia no fueron significativamente más útiles que la lista de espera. La lista de espera fue significativamente inferior a ningún tratamiento (SMD = -0,46).

Por lo que respecta a la eficacia en el seguimiento, la IPT y la CBT fueron significativamente más eficaces que la mayor

**Tabla 1.** Características de estudios incluidos

Estudio	Definición de depresión	Condiciones de tratamiento y tamaño de la muestra	Edad (años, rango)	Duración del tratamiento seguimiento	Número de sesiones	Duración de seguimiento (semanas)	Eficacia en la evaluación posttratamiento SMD (IC del 95%)	Eficacia en el seguimiento SMD (IC del 95%)
Ackerson et al, 1998 (46)	27-item CDI 10 and 21-item HAM-D $\geq 10$	CT = 15 vs. WL = 15	7-12	4	NA	NA	CT vs. WL: -2.05 (23.12, 20.97)	NA
Asarnow et al, 2002 (47)	DSM-IV	CBT = 11 vs. WL = 12	4th to 6th grade	5	10	NA	NA	NA
Bolton et al, 2007 (48)	APAI $\geq 32$	IPT = 105 vs. PT = 105 vs. WL = 104	14-17	16	16	NA	IPT vs. WL: -0.53 (-0.81, -0.26); PT vs. WL: 0.19 (-0.08, 0.46)	NA
Brent et al, 1997 (49)	DSM-III-R	CBT = 37 vs. FT = 35 vs. SUP = 35	13-18	12-16	NA	NA	CBT vs. SUP: -0.29 (-0.77, 0.19); FT vs. SUP: 0.25 (-0.25, 0.75)	NA
Butler et al, 1980 (50)	Self-report Depression Battery $\geq 59$	CBT = 14 vs. CT = 14 vs. PBO = 14 vs. NT514	5th to 6th grade	10	10	NA	CBT vs. PBO: -1.12 (-1.94, -0.30); CBT vs. NT: -0.68 (-1.46, 0.10); CT vs. PBO: -0.77 (-1.56, 0.01); CT vs. NT: -0.17 (-0.92, 0.59)	NA
Clarke et al, 1995 (51)	CES-D $\geq 24$	CT = 76 vs. TAU = 74	9th to 10th grade	5	15	12	CT vs. TAU: -0.21 (-0.57, 0.15)	CT vs. TAU: -0.13 (-0.51, 0.24)
Clarke et al, 1999 (52)	DSM-III-R	CBT = 87 vs. WL = 36	14-18	8	16	24	CBT vs. WL: -0.27 (-0.72, 0.18)	NA
Clarke et al, 2001 (53)	CES-D	24 CT = 45 vs. TAU = 49	13-18	8	15	24	CT vs. TAU: -0.33 (-0.75, 0.10)	CT vs. TAU: -0.13 (-0.5, 0.27)
Clarke et al, 2002 (54)	DSM-III-R	CBT = 41 vs. TA = 547	13-18	8	16	24	CBT vs. TAU: -0.21 (-0.63, 0.21)	CBT vs. TAU: 0.08 (-0.34, 0.50)
Curtis, 1992 (55)	DSM-III-R	CBT = 12 vs. WL = 11	high school students	8	12	NA	CBT vs. WL: -1.57 (-2.63, -0.51)	NA
Dana, 1998 (56)	27-item CDI $\geq 12$	CBT = 10 vs. NT = 9	8-13	4	8	1	CBT vs. NT: -0.07 (-0.97, 0.83)	CBT vs. NT: 0.01 (-0.89, 0.91)
De Cuyper et al, 2004 (57)	DSM-III-R	CBT = 11 vs. WL = 11	9-11	16	16	12	CBT vs. WL: 0.17 (-0.71, 1.05)	CBT vs. WL: -0.57 (-1.47, 0.33)
Diamond et al, 2002 (58)	DSM-III-R	FT = 16 vs. WL = 16	13-17	12	12	NA	FT vs. WL: -0.35 (-1.05, 0.35)	NA

**Tabla 1.** Características de estudios incluidos (continuación)

Estudio	Definición de depresión	Condiciones de tratamiento y tamaño de la muestra	Edad (años, rango)	Duración del tratamiento seguimiento	Número de sesiones	Duración de seguimiento (semanas)	Eficacia en la evaluación posttratamiento SMD (IC del 95%)	Eficacia en el seguimiento SMD (IC del 95%)
Diamond et al, 2010 (59)	21-item BDI $\geq 20$	FT = 35 vs. TAU = 31	12-17	12	12	6	FT vs. TAU: -0.47 (-0.96, 0.02)	FT vs. TAU: -0.30 (-0.78, 0.19)
Eskin et al, 2008 (60)	DSM-IV	PST5 = 2 vs. WL = 11	15-18	6	6	12	PST vs. WL: -1.26 (-2.18, -0.35)	NA
Ettelson, 2003 (61)	DSM-IV	CBT = 13 vs. WL = 12	high school students	8	16	NA	CBT vs. WL: -1.00 (-1.84, -0.16)	NA
Fine et al, 1991 (62)	DSM-III-R	BT = 30 vs. SUP = 36	13-17	12	NA	9	BT vs. SUP: 0.46 (-0.13, 1.04)	BT vs. SUP: -0.18 (-0.81, 0.45)
Fischer, 1995 (63)	DSM-III-R	CBT = 8 vs. PBO = 8	12-17	5	5	NA	CBT vs. PBO: -0.47 (-1.47, 0.52)	NA
Fleming et al, 2012 (64)	CDRS-R $\geq 30$	CBT = 20 vs. WL = 12	13-16	5	7	NA	CBT vs. WL: -1.41 (-2.21, -0.60)	NA
Hickman, 1994 (65)	DSM-III-R	BT = 6 vs. TAU = 3	8-11	10	10	1	BT vs. TAU: -0.57 (-2.00, 0.86)	BT vs. TAU: -0.68 (-2.13, 0.77)
Hoek et al, 2012 (66)	20-item CES-D $\geq 16$	PST = 22 vs. WL = 23	12-21	5	5	2.5	PST vs. WL: -20.04 (-0.78, 0.70)	PST vs. WL: 0.04 (-0.73, 0.81)
Israel & Diamond, 2013 (67)	17-item HAM-D $\geq 14$	FT = 11 vs. TAU = 9	13-17	12	12	NA	FT vs. TAU: -1.26 (-2.25, -0.28)	NA
Jeong et al, 2005 (68)	SCL-90-R	PBO = 20 vs. WL = 20	middle school students	12	36	NA	PBO vs. WL: -0.87 (-1.52, -0.22)	NA
Kahn et al, 1990 (69)	27-item CDI $\geq 15$	BT = 17 vs. CBT = 17 vs. WL = 17	10-14	6-8	12	1	BT vs. WL: -1.03 (-1.75, -0.31); CBT vs. WL: -0.39 (-1.07, 0.29)	BT vs. WL: -0.61 (-1.30, 0.08) CBT vs. WL: -0.88 (-1.59, -0.18)
Kerfoot et al, 2004 (70)	MFQ $\geq 23$	CBT = 29 vs. TAU = 23	13.7 (-2.2), 14.1 (1.6)	8	8	NA	CBT vs. TAU: 0.11 (-0.47, 0.70)	NA
Lewinsohn et al, 1990 (71)	DSM-III	CBT = 45 vs. WL = 24	14-18	7	14	24	CBT vs. WL: -0.89 (-1.46, -0.32)	NA
Little & Spence, 1990 (72)	27-item CDI $\geq 19$ and 17-item CDRS-R $\geq 40$	CBT = 11 vs. PBO = 10 vs. NT = 10	7-12	8	8	3	CBT vs. PBO: -0.57 (-1.45, 0.31); CBT vs. NT: -0.45 (-1.32, 0.42)	CBT vs. PBO: -0.25 (-1.11, 0.61) CBT vs. NT: -0.27 (-1.14, 0.59)
Listug-Lunde, 2004 (73)	27-item CDI $\geq 15$	CBT = 10 vs. WL = 9	middle school students	7	13	3	CBT vs. WL: 0.09 (-0.86, 1.04)	CBT vs. WL: 0.27 (-0.69, 1.23)
Marcotte & Baron, 1993 (74)	21-item BDI $\geq 15$	CBT = 15 vs. WL = 13	14-17	6	12	2	CBT vs. WL: -0.44 (-1.24, 0.36)	CBT vs. WL: -1.11 (-1.97, -0.26)
McCarty et al, 2013 (75)	MFQ 14	CBT = 58 vs. SUP = 62	11-15	12	12	NA	NA	CBT vs. SUP: -0.46 (-0.84, -0.08)

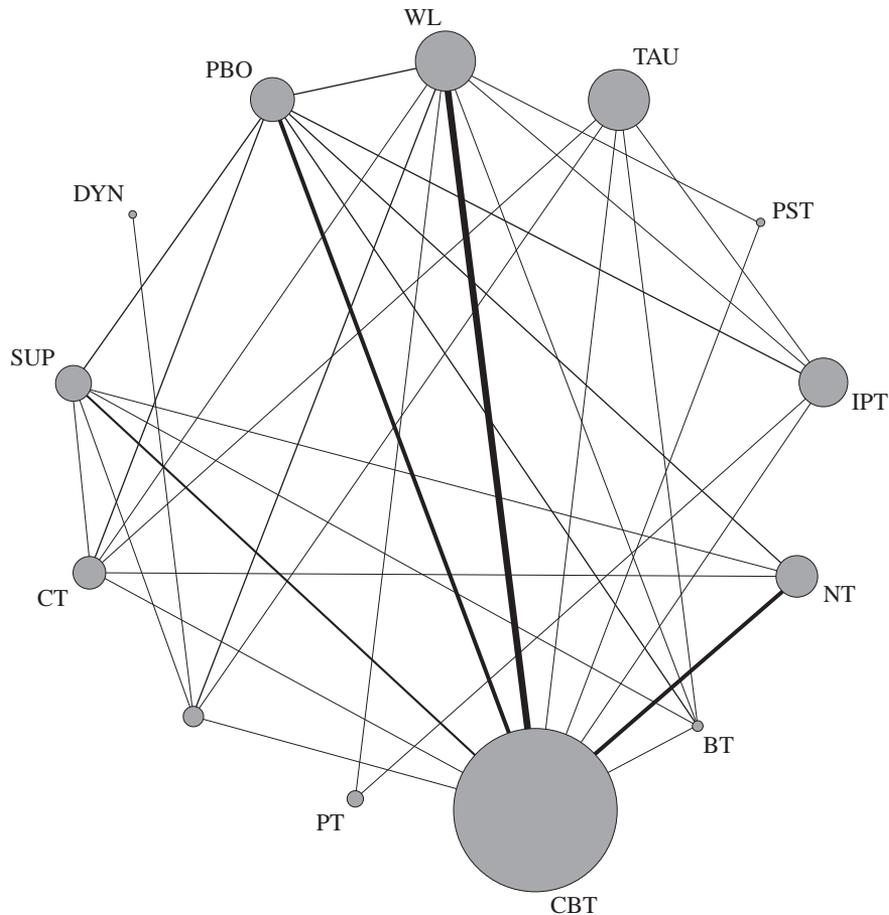
**Tabla 1.** Características de estudios incluidos (*continuación*)

Estudio	Definición de depresión	Condiciones de tratamiento y tamaño de la muestra	Edad (años, rango)	Duración del tratamiento seguimiento	Número de sesiones	Duración de seguimiento (semanas)	Eficacia en la evaluación posttratamiento SMD (IC del 95%)	Eficacia en el seguimiento SMD (IC del 95%)
Merry et al, 2012 (76)	CDRS-R $\geq 30$	CBT = 94 vs. TAU = 93	12-19	4-7	7	3	CBT vs. TAU: -0.19 (-0.48, 0.09)	CBT vs. TAU: -0.13 (-0.42, 0.16)
Moldenhauer, 2004 (77)	27-item CDI $\geq 15$	CBT = 15 vs. PBO = 11	12-17	6	6	1	CBT vs. PBO: -0.49 (-1.29, 0.30)	NA
Mufson et al, 1999 (78)	24-item HRSD $\geq 15$	IPT = 24 vs. PBO = 24	12-18	12	12	NA	IPT vs. PBO: -0.72 (-1.31, -0.13)	NA
Mufson et al, 2004 (79)	24-item HAM-D $\geq 10$	IPT = 34 vs. TAU = 30	12-18	12-16	12	NA	IPT vs. TAU: -0.64 (-1.15, -0.13)	NA
Phillips, 2004 (80)	21-item BDI $\geq 10$	CBT = 33 vs. WL = 31	15.5-20.5	6	6	NA	CBT vs. WL: -0.36 (-0.86, 0.13)	NA
Reed, 1994 (81)	DSM-III-R PBO = 6	BT = 12 vs.	14-19	12	6	2	NA	NA
Retvich, 1996 (82)	27-item CDI $> 10$	CBT = 27 vs. SUP = 23 vs. NT = 24	10-12	12	12	4	CBT vs. NT: -0.19 (-0.79, 0.42); SUP vs. NT: -0.24 (-0.85, 0.37)	CBT vs. NT: -0.45 (-1.04, 0.13); SUP vs. NT: 0.04 (-0.56, 0.65)
Reynolds & Coats, 1986 (83)	20-item BDI $\geq 12$	BT = 11 vs. CBT = 9 vs. WL = 10	Mean 15.65	5	10	5	BT vs. WL: -1.64 (-2.75, -0.53); CBT vs. WL: -1.93 (-3.20, -0.66)	BT vs. WL: -1.29 (-2.46, -0.13); CBT vs. WL: -1.91 (-3.21, -0.61)
Roberts et al, 2003 (84)	27-item CDI $\geq 15$	CBT = 25 vs. PBO = 27	11-13	12	12	6	CBT vs. PBO: 0.08 (-0.49, 0.66)	CBT vs. PBO: -0.17 (-0.82, 0.47)
Rohde et al, 2004 (85)	DSM-IV	CBT = 45 vs. PBO = 48	13-17	8	16	12	CBT vs. PBO: -0.48 (-0.90, -0.06)	CBT vs. PBO: 0.20 (-0.22, 0.62)
Rossello & Bernal, 1999 (86)	DSM-III-R	CBT = 25 vs. IPT = 23 vs. WL = 23	13-18	12	12	3	CBT vs. WL: -0.36 (-0.99, 0.28); IPT vs. WL: -0.88 (-1.56, -0.20)	NA
Rossello et al, 2008 (87)	DSM-III-R	CBT = 52 vs. IPT = 60	12-18	12	12	NA	CBT vs. IPT: -0.51 (-0.89, -0.14)	NA
Spence et al, 2003 (88)	21-item BDI $\geq 13$	CBT = 204 vs. NT = 195	12-14	8	8	12	CBT vs. NT: -0.51 (-0.74, -0.28)	CBT vs. NT: -0.19 (-0.45, 0.08)
Stark et al, 1987 (89)	27-item CDI $\geq 16$	CBT = 9 vs. PST = 10 vs. WL = 9	9-12	5	12	2	CBT vs. WL: -1.71 (-2.83, -0.59); PST vs. WL: -0.88 (-1.83, 0.08)	NA
Stice et al, 2010 (90)	CES-D 20	CBT = 89 vs. CT = 80 vs. SUP = 88 vs. PBO = 84	14-19	6	6	24	CBT vs. PBO: -0.65 (-0.95, -0.34); CT vs. PBO: -0.07 (-0.37, 0.24); SUP vs. PBO: -0.26 (-0.56, 0.04)	CBT vs. PBO: -0.17 (-0.47, 0.13); CT vs. PBO: -0.05 (-0.36, 0.25); SUP vs. PBO: -0.32 (-0.62, -0.02)

**Tabla 1.** Características de estudios incluidos (*continuación*)

Estudio	Definición de depresión	Condiciones de tratamiento y tamaño de la muestra	Edad (años, rango)	Duración del tratamiento seguimiento	Número de sesiones	Duración de seguimiento (semanas)	Eficacia en la evaluación posttratamiento SMD (IC del 95%)	Eficacia en el seguimiento SMD (IC del 95%)
Tang et al, 2009 (91)	DSM-IV-TR	IPT = 35 vs. TAU = 38	12-18	6	12	NA	IPT vs. TAU: -1.00 (-1.48, -0.51)	NA
Trowell et al, 2007 (92)	DSM-IV, Kiddie-SADS	DYN = 35 vs. FT = 37	9-15	9	24.7/11	6	DYN vs. FT: 0.65 (0.18, 1.13)	DYN vs. FT: 0.21 (-0.26, 0.67)
Vostanis et al, 1996 (93)	DSM-III-R	CBT = 31 vs. PBO = 30	8-17	18	9	9	CBT vs. PBO: -0.38 (-0.91, 0.15)	CBT vs. PBO: -0.31 (-0.83, 0.22)
Weisz et al, 1997 (94)	26-item CDI $\geq$ 11	CBT = 16 vs. NT = 32	9.6	8	8	9	CBT vs. NT: -0.70 (-1.32, -0.08)	CBT vs. NT: -0.63 (-1.25, -0.02)
Wood et al, 1996 (95)	DSM-III-R	CBT = 26 vs. PBO = 27	9-17	Mean 9.2	Mean 6.4	6	CBT vs. PBO: -0.86 (-1.45, -0.26)	CBT vs. PBO: -0.11 (-0.71, 0.49)
Young et al, 2006 (96)	CES-D $\geq$ 16	IPT = 27 vs. TAU = 14	11-16	10-12	8	6	IPT vs. TAU: -1.04 (-1.72, -0.35)	IPT vs. TAU: -0.60 (-1.26, 0.06)
Young et al, 2010 (97)	CES-D > 16	IPT = 36 vs. TAU = 21	13-17	10-12	8	18	IPT vs. TAU: -1.09 (-1.67, -0.51)	IPT vs. SUP: -0.90 (-1.55, -0.25)

PAI: escala de síntomas de depresión en el instrumento de evaluación psicosocial de Aholi; BDI: Inventario de Depresión de Beck; BT: psicoterapia conductual; CES-D: Escala de Depresión del Centro para Estudios Epidemiológicos; IC: intervalo de confianza; CDI: Inventario de Depresión de Niños; CDRS-R: Escala de Evaluación de Depresión de Niños-Revisada; CBT: psicoterapia cognitiva conductual; CT: psicoterapia cognitiva; FT: psicoterapia de familia; HAMD: Escala de Evaluación de Hamilton para la Depresión; IPT: terapia interpersonal; MFQ: Cuestionario de Depresión en Estado de Ánimo y Sentimientos; NT: control sin tratamiento; OR: oportunidades relativas; PBO: placebo psicológico; PT: ludoterapia; PST: terapia de solución de problemas; DYN: terapia psicodinámica; SADS: Esquema para Trastornos Afectivos y Esquizofrenia; SMD: diferencia media normalizada; SUP: terapia de apoyo; SCL-90-R: Lista de Cotejo de Síntomas-90-revisión TAU: tratamiento habitual; WL: lista de espera.



**Figura 2.** Gráfico en red de la evidencia derivada de todos los estudios. La amplitud de las líneas es proporcional al número de estudios en que se compara cada par de tratamientos y la magnitud de cada nodo es proporcional al número de participantes distribuidos en forma aleatoria. BT, psicoterapia conductual; CBT, psicoterapia cognitiva conductual; CT, psicoterapia cognitiva; FT, psicoterapia de familia; IPT, psicoterapia interpersonal; NT, control sin tratamiento; PBO, placebo psicológico; PT, ludoterapia; PST, terapia de solución de problemas; DYN, psicoterapia psicodinámica; SUP, terapia de apoyo; TAU, tratamiento habitual; WL, lista de espera.

parte de las condiciones de control, incluido el tratamiento habitual, la lista de espera y, en el caso de la CBT, ningún tratamiento (las SMD fluctuaron desde -0,26 hasta -1,05). Asimismo, la IPT y la CBT fueron significativamente más útiles que la terapia de solución de problemas (SMD = -1,10 y -0,90, respectivamente). La terapia psicodinámica y la terapia de solución de problema fueron no significativamente más útiles que la lista de espera. La lista de espera fue significativamente inferior a todas las condiciones de control, incluido el placebo, el tratamiento habitual y ningún tratamiento (las SMD fluctuaron desde -0,53 hasta -0,67).

En la Figura 4 se muestran datos sobre la aceptabilidad. La IPT y la terapia de solución de problemas tuvo significativamente menos suspensiones por todas las causas que la CBT y la terapia cognitiva (las OR fluctuaron desde 0,06 hasta 0,33). La terapia de solución de problemas también tuvo significativamente menos suspensiones que el placebo psicológico (OR = 0,10; ICr del 95%: 0,02 a 0,98).

Por lo que respecta a la eficacia en el seguimiento a corto plazo, la IPT fue significativamente más eficaz que la terapia de solución de problemas y la lista de espera (SMD = -0,99 y -0,95, respectivamente) y la CBT fue significativamente más eficaz que la terapia cognitiva y la terapia de solución de pro-

blemas, el placebo psicológico y la lista de espera (las SMD fluctuaron desde -0,35 hasta -0,91). La psicoterapia conductual y la terapia de apoyo fueron superiores a la lista de espera (SMD = -0,71 y -0,67, respectivamente). La lista de espera fue significativamente inferior al placebo psicológico (SMD = -0,52). En el análisis de eficacia en el seguimiento a largo plazo, la IPT fue significativamente más útil que la CBT, la psicoterapia cognitiva, el placebo psicológico, el tratamiento habitual y ningún tratamiento (las SMB fluctuaron desde -0,78 hasta -1,08), en tanto que la CBT fue no superior a cualquier condición de control.

No hubo ninguna heterogeneidad significativa en el metaanálisis en red por lo que respecta a la eficacia en la evaluación después de tratamiento (DE = 0,38; ICr del 95%: 0,25 a 0,53), eficacia en el seguimiento (SD = 0,12; ICr del 95%: 0,01 a 0,31) y aceptabilidad (SD = 0,69; ICr del 95%: 0,25 a 0,98), lo cual indica una buena interpretabilidad de los resultados. Hubo muy escasa evidencia indicativa de que los efectos directos e indirectos fuesen incongruentes (ICr del 95% para las diferencias entre las estimaciones directas e indirectas incluyeron cero).

En la Figura 5 se muestran los gráficos de bosque de los resultados del metaanálisis en red para la eficacia en la evalua-

<b>IPT</b>	-0.20 (-0.67 a 0.31)	-0.44 (-0.97 a 0.11)	-0.47 (-0.98 a 0.06)	-0.22 (-0.95 a 0.51)	<b>-1.10</b> (-0.90 a -0.27)	-0.33 (-0.95 a 0.31)	-0.46 (-1.01 a 0.10)	-0.38 (-0.91 a 0.17)	<b>-1.52</b> (-0.98 a -0.06)	-0.43 (-1.35 a 0.49)	-	<b>-1.05</b> (-0.66 a -0.44)
-0.13 (-0.49 a 0.23)	<b>CBT</b>	-0.24 (-0.51 a 0.00)	-0.27 (-0.56 a 0.00)	-0.02 (-0.67 a 0.59)	<b>-0.90</b> (-1.56 a -0.23)	-0.14 (-0.54 a 0.27)	<b>-0.26</b> (-0.53 a -0.01)	-0.19 (-0.41 a 0.04)	<b>-0.32</b> (-0.60 a -0.08)	-0.23 (-1.08 a 0.59)	-	<b>-0.86</b> (-1.24 a -0.49)
-0.19 (-0.72 a 0.34)	-0.07 (-0.49 a 0.36)	<b>SUP</b>	-0.03 (-0.36 a 0.31)	-0.22 (-0.46 a 0.88)	-0.66 (-1.36 a 0.05)	0.11 (-0.32 a 0.55)	-0.02 (-0.36 a 0.32)	0.06 (-0.23 a 0.37)	-0.08 (-0.42 a 0.25)	0.01 (-0.86 a 0.86)	-	<b>-0.61</b> (-1.06 a -0.17)
-0.27 (-0.75 a 0.23)	-0.14 (-0.54 a 0.27)	-0.08 (-0.60 a 0.46)	<b>CT</b>	0.25 (-0.40 a 0.87)	-0.63 (-1.34 a 0.09)	0.13 (-0.34 a 0.62)	0.01 (-0.37 a 0.38)	0.09 (-0.23 a 0.42)	-0.05 (-0.34 a 0.21)	0.04 (-0.81 a 0.87)	-	<b>-0.59</b> (-1.05 a -0.12)
-0.29 (-0.85 a 0.28)	-0.16 (-0.66 a 0.35)	-0.09 (-0.69 a 0.50)	-0.02 (-0.62 a 0.58)	<b>FT</b>	-0.88 (-1.77 a 0.03)	-0.12 (-0.85 a 0.64)	-0.24 (-0.91 a 0.45)	-0.16 (-0.81 a 0.52)	-0.30 (-0.87 a 0.27)	-0.21 (-0.76 a 0.34)	-	<b>-0.84</b> (-1.55 a -0.10)
-0.33 (-1.05 a 0.39)	-0.20 (-0.85 a 0.45)	-0.13 (-0.90 a 0.62)	-0.06 (-0.82 a 0.69)	-0.04 (-0.84 a 0.76)	<b>PST</b>	0.76 (-0.03 a 1.51)	0.64 (-0.07 a 1.35)	0.72 (0.01 a 1.41)	0.58 (-0.14 a 1.28)	0.67 (-0.42 a 1.72)	-	0.04 (-0.59 a 0.68)
-0.36 (-0.96 a 0.25)	-0.23 (-0.74 a 0.29)	-0.17 (-0.75 a 0.42)	-0.09 (-0.72 a 0.53)	-0.07 (-0.76 a 0.62)	-0.04 (-0.77 a -0.83)	<b>BT</b>	-0.13 (-0.61 a 0.35)	-0.05 (-0.50 a 0.41)	-0.19 (-0.67 a 0.26)	-0.09 (-1.03 a 0.82)	-	<b>-0.72</b> (-1.21 a -0.23)
-0.50 (-1.01 a 0.01)	-0.37 (-0.75 a 0.00)	-0.31 (-0.83 a 0.21)	-0.23 (-0.75 a 0.28)	-0.22 (-0.83 a 0.40)	-0.18 (-0.92 a 0.57)	-0.14 (-0.77 a 0.48)	<b>NT</b>	0.08 (-0.24 a 0.42)	-0.06 (-0.43 a 0.30)	0.03 (-0.86 a 0.89)	-	<b>-0.59</b> (-1.05 a -0.14)
<b>-0.60</b> (-1.03 a -0.18)	<b>-0.47</b> (-0.76 a 0.19)	-0.41 (-0.89 a 0.07)	-0.33 (-0.79 a 0.11)	-0.31 (-0.88 a 0.24)	-0.28 (-0.97 a 0.43)	-0.24 (-0.82 a 0.33)	-0.10 (-0.54 a 0.34)	<b>PBO</b>	-0.14 (-0.48 a 0.17)	-0.05 (-0.92 a 0.80)	-	<b>-0.67</b> (-1.11 a -0.25)
<b>-0.68</b> (-1.04 a -0.32)	<b>-0.55</b> (-0.88 a 0.22)	-0.49 (-1.00 a 0.01)	-0.41 (-0.84 a 0.00)	-0.39 (-0.91 a 0.10)	-0.35 (-1.07 a 0.36)	-0.32 (-0.91 a 0.26)	-0.18 (-0.67 a 0.30)	-0.08 (-0.49 a 0.33)	<b>TAU</b>	0.09 (-0.70 a 0.88)	-	<b>-0.53</b> (-0.97 a -0.08)
-0.95 (-2.00 a 0.11)	-0.82 (-1.84 a 0.21)	-0.75 (-1.82 a 0.32)	-0.68 (-1.76 a 0.39)	-0.66 (-1.55 a 0.11)	-0.62 (-1.81 a 0.58)	-0.59 (-1.71 a 0.54)	-0.45 (-1.52 a 0.64)	-0.35 (-1.39 a 0.71)	-0.27 (-1.29 a 0.76)	<b>DYM</b>	-	<b>-0.63</b> (-1.53 a 0.30)
<b>-0.93</b> (-1.66 a -0.20)	<b>-0.80</b> (-1.55 a -0.06)	-0.74 (-1.59 a 0.10)	-0.66 (-1.49 a 0.15)	-0.64 (-1.52 a 0.22)	-0.61 (-1.56 a 0.35)	-0.57 (-1.46 a 0.30)	-0.43 (-1.26 a 0.39)	-0.33 (-1.11 a 0.45)	-0.25 (-1.02 a 0.52)	0.02 (-1.23 a 1.26)	<b>PT</b>	-
<b>-0.96</b> (-1.36 a -0.57)	<b>-0.83</b> (-1.09 a -0.58)	<b>-0.77</b> (-1.25 a -0.30)	<b>-0.69</b> (-1.15 a -0.25)	<b>-0.67</b> (-1.20 a -0.15)	<b>-0.63</b> (-1.25 a -0.02)	<b>-0.60</b> (-1.12 a 0.09)	<b>-0.46</b> (-0.91 a -0.02)	-0.36 (-0.72 a 0.00)	-0.28 (-0.66 a 0.10)	-0.01 (-1.05 a 1.01)	-0.03 (-0.76 a 0.70)	<b>WL</b>

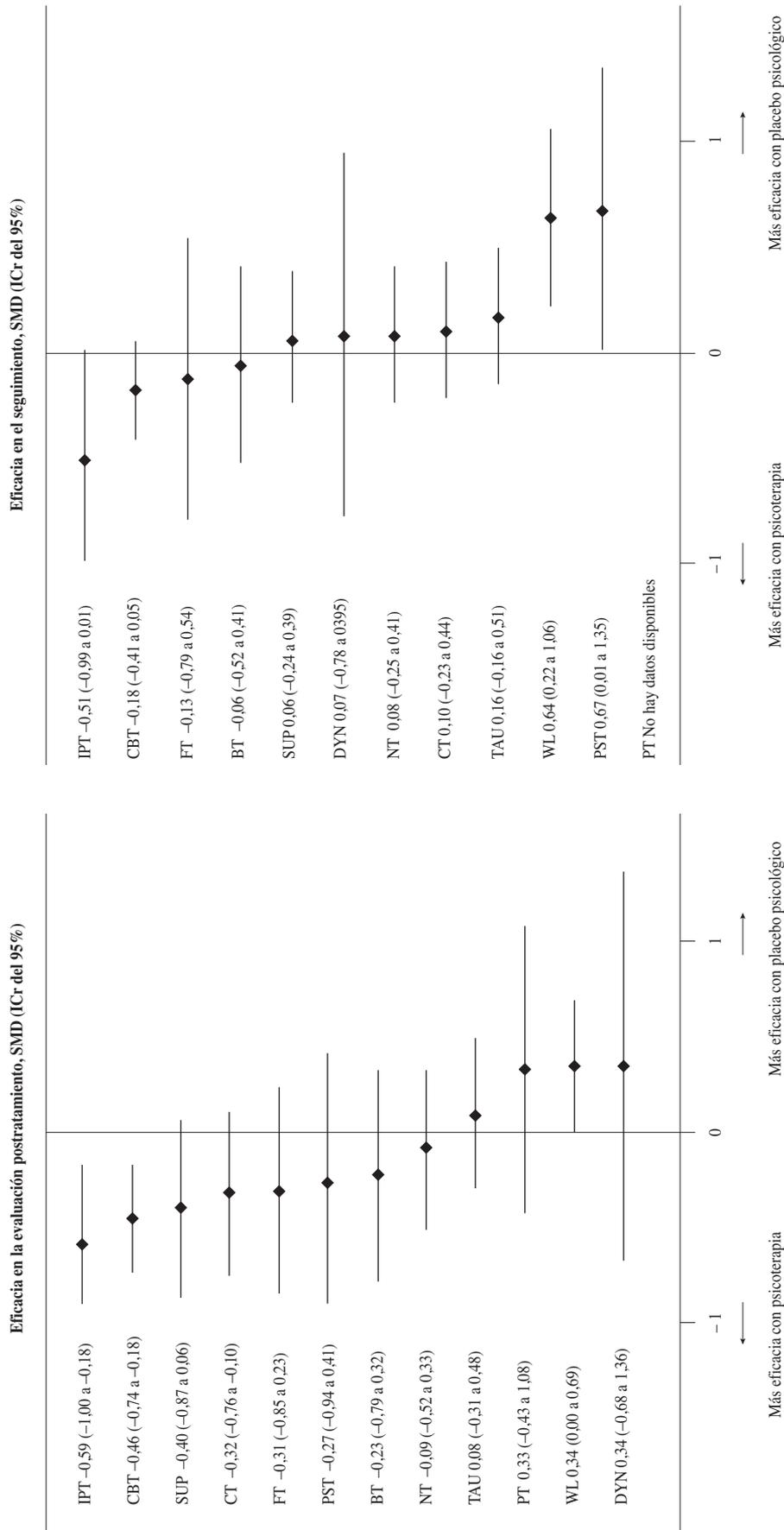
■ Tratamiento      ■ Eficacia en el post-tratamiento (SMD con un 95% CrI)      □ Eficacia en el seguimiento (SMD con un 95% CrI)

**Figura 3.** Magnitudes de efecto relativas de eficacia en la evaluación postratamiento y en el seguimiento según metanálisis en red. Las comparaciones entre los tratamientos deben leerse de izquierda a derecha y la estimación está en la celdilla en común entre el tratamiento definido en la columna y el tratamiento definido en la fila. Para la eficacia en la evaluación después del tratamiento, las diferencias medias normalizadas (SMD) de menos de cero favorecen al tratamiento definido en la columna. Para la eficacia en el seguimiento, las SMD inferiores a cero favorecen al tratamiento definido en la fila. Para obtener las SMD para comparaciones en la dirección opuesta, se deben convertir los valores negativos en valores positivos y viceversa. Los resultados significativos están en negrita y no definidos. BT, psicoterapia conductual; CBT, psicoterapia cognitiva conductual; CT, psicoterapia cognitiva; FT, psicoterapia de familia; IPT, psicoterapia interpersonal; NT, control sin tratamiento; PBO, placebo psicológico; PT, ludoterapia; PST, psicoterapia de solución de problemas; DYN, psicoterapia dinámica; SUP, psicoterapia de apoyo; TAU, tratamiento habitual; WL, lista de espera.

PST	IPT	DYN	SUP	PT	TAU	WL	FT	CBT	NT	AP	BT	CT
0,29 (0,07 a 2,71)												
13,56 (0,02 a 48,71)	20,60 (0,07 a 84,43)											
0,19 (0,04 a 2,23)	0,90 (0,19 a 2,73)	0,03 (0,01 a 10,02)										
0,15 (0,03 a 2,45)	0,88 (0,13 a 3,12)	0,02 (0,01 a 11,94)	1,43 (0,14 a 5,97)									
0,36 (0,03 a 1,40)	0,58 (0,17 a 1,42)	1,00 (0,01 a 6,27)	0,87 (0,19 a 2,51)	1,16 (0,13 a 4,41)								
0,31 (0,05 a 1,02)	0,57 (0,19 a 1,33)	1,07 (0,01 a 6,83)	0,85 (0,21 a 2,35)	1,07 (0,17 a 3,69)	1,15 (0,36 a 2,90)							
0,10 (0,02 a 1,49)	0,30 (0,09 a 1,89)	0,02 (0,01 a 3,82)	0,42 (0,12 a 2,72)	0,37 (0,08 a 4,90)	0,66 (0,22 a 3,03)	0,62 (0,19 a 3,48)						
0,12 (0,03 a 0,88)	0,33 (0,14 a 0,93)	0,02 (0,00 a 4,74)	0,46 (0,18 a 1,45)	0,42 (0,11 a 2,85)	0,67 (0,30 a 1,84)	0,70 (0,37 a 1,44)	0,71 (0,23 a 3,52)					
0,27 (0,02 a 1,11)	0,45 (0,08 a 1,35)	0,79 (0,00 a 5,16)	0,63 (0,11 a 1,90)	0,86 (0,07 a 3,49)	0,54 (0,17 a 2,66)	0,56 (0,18 a 2,34)	1,22 (0,15 a 4,46)	1,08 (0,31 a 2,59)				
0,10 (0,02 a 0,98)	0,31 (0,12 a 1,06)	0,02 (0,00 a 4,92)	0,41 (0,14 a 1,71)	0,38 (0,10 a 3,11)	0,60 (0,14 a 2,22)	0,63 (0,27 a 1,88)	0,64 (0,19 a 4,01)	0,89 (0,44 a 2,11)	0,83 (0,29 a 3,91)			
0,08 (0,02 a 1,23)	0,24 (0,07 a 1,59)	0,01 (0,00 a 5,32)	0,37 (0,12 a 1,79)	0,30 (0,07 a 3,92)	0,49 (0,14 a 3,10)	0,51 (0,15 a 2,77)	0,53 (0,13 a 4,97)	0,71 (0,23 a 3,40)	0,67 (0,18 a 5,30)	1,24 (0,20 a 4,07)		
0,06 (0,01 a 0,60)	0,16 (0,06 a 0,71)	0,01 (0,00 a 2,88)	0,22 (0,07 a 1,11)	0,20 (0,05 a 1,97)	0,55 (0,14 a 1,18)	0,34 (0,13 a 1,24)	0,36 (0,10 a 2,36)	0,62 (0,19 a 1,58)	0,44 (0,14 a 2,63)	0,68 (0,17 a 1,88)	0,86 (0,12 a 3,15)	

■ Tratamiento ■ Aceptabilidad resultado (OR con 95 % CI )

**Figura 4.** Magnitudes de efecto relativas de la aceptabilidad derivada del metanálisis en red. Las comparaciones entre los tratamientos debe leerse de izquierda a derecha y la estimación está en la celdilla en común entre el tratamiento definido en la columna y el tratamiento definido en la fila. Para aceptabilidad, las oportunidades relativas (OR) inferiores a uno favorecen al tratamiento definido en la columna. Para obtener las OR para las comparaciones en la dirección opuesta se deben tomar los recíprocos. Los resultados significativos aparecen en negrita y subrayados. BT, psicoterapia conductual; CBT, psicoterapia cognitiva conductual; CT, psicoterapia cognitiva; FT, psicoterapia de familia; IPT, terapia interpersonal; NT, control sin tratamiento; PBO, placebo psicológico; PT, ludoterapia; PST, terapia de solución de problemas; SUP, terapia de apoyo; TAU, tratamiento habitual; WL, lista de espera.



**Figura 4.** Magnitudes de efecto relativas de la aceptabilidad derivada del metanálisis en red. Las comparaciones entre los tratamientos debe leerse de izquierda a derecha y la estimación está en la celdilla en común entre el tratamiento definido en la columna y el tratamiento definido en la fila. Para aceptabilidad, las oportunidades relativas (OR) inferiores a uno favorecen al tratamiento definido en la columna. Para obtener las OR para las comparaciones en la dirección opuesta se deben tomar los recíprocos. Los resultados significativos aparecen en negrita y subrayados. BT, psicoterapia conductual; CBT, psicoterapia cognitiva conductual; CT, psicoterapia cognitiva; FT, psicoterapia de familia; IPT, terapia interpersonal; NT, control sin tratamiento; PBO, placebo psicológico; PT, ludoterapia; PST, terapia de solución de problemas; SUP, terapia de apoyo; TAU, tratamiento habitual; WL, lista de espera.

ción después del tratamiento y al seguimiento, tomando como referencia el placebo psicológico. También creamos jerarquías de magnitud de efecto sobre la base de las jerarquías de SUCRA para las variables de eficacia. El mejor tratamiento, según las curvas, fue la IPT en la evaluación después del tratamiento (SUCRA = 90,5%) y en el seguimiento (SUCRA = 90,3%). El peor tratamiento, según las curvas, fue la lista de espera en la evaluación después del tratamiento (SUCRA = 9,39%) y en el seguimiento (SUCRA = 6,26%).

No hubo evidencia de que el efecto del tratamiento se modificase significativamente por las características clínicas de los pacientes o el riesgo de sesgo en los estudios. Sin embargo, la IPT y la CBT tuvieron menos efectos significativos en los estudios en los cuales los pacientes eran niños, había trastornos psiquiátricos concomitantes y el año de publicación fue 2000 o subsiguiente.

## DISCUSIÓN

Nuestro análisis de 52 RCT parece indicar que entre las psicoterapias evaluadas en niños y adolescentes con depresión, sólo la IPT y la CBT fueron significativamente más útiles que la mayor parte de las condiciones de control en la evaluación postratamiento y en el seguimiento. En comparación con otras evaluaciones psicoterapéuticas, la IPT y la CBT fueron significativamente más eficaces que la ludoterapia en la evaluación postratamiento, y más eficaces que la terapia de solución de problemas en el seguimiento. La terapia psicodinámica y la ludoterapia no fueron significativamente más eficaces que la lista de espera para reducir los síntomas de depresión en la evaluación postratamiento y en el seguimiento, aunque el número limitado de estudios disponibles indica la necesidad de realizar más investigación.

La aceptabilidad en las psicoterapias para los niños y adolescentes deprimidos raras veces se ha investigado en metanálisis previos. Observamos que la IPT y la terapia de solución de problemas tenían significativamente menos suspensiones por todas las causas que la CBT y la terapia cognitiva. Una posible interpretación es que un protocolo que pone énfasis en los cambios cognitivos es más difícil de cumplir por las personas jóvenes.

Nuestro hallazgo de que la lista de espera fue inferior a otras condiciones de control (entre ellas, ningún tratamiento, tratamiento habitual y placebo psicológico) parece respaldar la idea de que la lista de espera puede actuar como una "condición nocebo", en los estudios de psicoterapia (98). En el caso de la depresión en niños y adolescentes, se pueden proponer hipótesis alternativas para interpretar este hallazgo. En primer lugar, la respuesta de placebo en la depresión en niños y adolescentes puede ser muy alta (17,99). En segundo lugar, los pacientes que son asignados a ningún tratamiento pueden buscar activamente otros tratamientos, mientras que los que están en lista de espera no lo harán, ya que están esperando para que se aplique la intervención (96). En cualquier caso, la utilización de lista de espera puede inflar el efecto del tratamiento de las psicoterapias en estudios clínicos y es probable que el empleo de placebo psicológico o tratamiento habitual proporcione una comparación más sólida.

En nuestro análisis, la IPT y la CBT demostraron un efecto sólido con respecto al seguimiento a corto plazo, pero sólo la

IPT tuvo un efecto útil en el seguimiento a largo plazo. La teoría en que se fundamenta la IPT puede ser muy cierta para las personas de corta edad, ya que las dificultades interpersonales son más factibles de impulsar los trastornos psicopatológicos a esta edad (100). Sin embargo, este hallazgo se basó en pocos estudios y precisa más validación.

Los análisis de subgrupos señalaron que no había una moderación significativa del efecto del tratamiento por diferentes características de pacientes y contextos de intervención. No obstante, en comparación con el placebo psicológico, la IPT y la CBT mostraron menos efectos robustos en los estudios realizados en niños con depresión o en pacientes con trastornos concomitantes, y en estudios publicados en tiempos más recientes. Estos hallazgos son congruentes con los derivados de la bibliografía previa (26,101,102), pero precisan más confirmación debido al tamaño relativamente pequeño de los subgrupos.

Hubo algunas limitaciones en el estudio actual. El metanálisis en red presupone que algunos grupos de tratamiento son similares en fundamentación y procedimiento, lo que nos permite agrupar juntos en un nodo en la red (103). Sin embargo, la clasificación de las intervenciones psicoterapéuticas para la depresión en los niños y adolescentes sigue siendo provisional. Por ejemplo, los tratamientos implementados en los estudios que incluimos bajo el encabezamiento de "terapia de familia" fueron un poco heterogéneos. Asimismo, el tratamiento habitual puede ser muy diferente en diversos contextos de atención a la salud mental y puede ser difícil distinguir entre ningún tratamiento y tratamiento habitual en el ejercicio clínico, dado que cuando a alguien se le asigna ningún tratamiento, buscará alguna forma de tratamiento habitual (98).

Excluimos estudios sobre la depresión resistente a tratamiento y la depresión psicótica, para disminuir la heterogeneidad y la incongruencia entre los estudios. Esto puede haber conducido, no obstante, a una sobreestimación de la magnitud de efecto en el presente metanálisis, pues no se tomaron en cuenta los casos más difíciles. Asimismo, no pudimos incluir datos sobre efectos adversos, rentabilidad, variables de calidad de vida y suicidio, pues casi todos los estudios carecían de ellos, aunque estas variables son importantes para los profesionales clínicos y los pacientes al momento de tomar decisiones para seleccionar el tratamiento adecuado.

En conclusión, nuestro análisis respalda la noción de que la IPT y la CBT, cuando se dispone de ellas, debieran ser la opción inicial del tratamiento psicológico de la depresión en niños y adolescentes. Sin embargo, varias opciones de tratamiento alternativas no están bien estudiadas en este grupo de edad y se necesita más investigación sobre los factores que moderan el efecto del tratamiento. La lista de espera puede inflar el efecto del tratamiento de las psicoterapias y el placebo psicológico o el tratamiento habitual probablemente proporcionen una comparación más rigurosa en los estudios de psicoterapia.

## Agradecimientos

Peng Xie agradece al Programa Nacional de Investigación Básica de China (Programa 973) (subvención No. 2009CB918300) por el apoyo económico. Los autores agradecen a S. Dias de la Escuela de Medicina Social y de la Población, Universidad de Bristol, Reino Unido, por proporcionar asesoría estadística. Tam-

bién agradecen a M. Eskin del Departamento de Psiquiatría, Universidad Adnan Menderes, Aydin, Turquía, por proporcionar datos no publicados. Los primeros cuatro autores contribuyeron en igual proporción a este trabajo.

## Bibliografía

1. Gore FM, Bloem PJ, Patton GC et al. Global burden of disease in young people aged 10-24 years: a systematic analysis. *Lancet* 2011;377:2093-102.
2. Costello EJ, Mustillo S, Erkanli A et al. Prevalence and development of psychiatric disorders in childhood and adolescence. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:837-44.
3. Birmaher B, Ryan ND, Williamson DE et al. Childhood and adolescent depression: a review of the past 10 years. Part I. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:1427-39.
4. Kovacs M, Feinberg TL, Crouse-Novak MA et al. Depressive disorders in childhood. I. A longitudinal prospective study of characteristics and recovery. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:229-37.
5. Flament MF, Cohen D, Choquet M et al. Phenomenology, psychosocial correlates and treatment seeking in major depression and dysthymia in adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011;40:1070-8.
6. Angold A, Costello EJ. Depressive comorbidity in children and adolescents: empirical, theoretical, and methodological issues. *Am J Psychiatry* 1993;150:1779-91.
7. Angold A, Costello EJ. Epidemiology of depression in children and adolescents. In: Goodyer I (ed). *The depressed child and adolescent*, 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2001: 143-78.
8. Andrews G, Sanderson K, Corry J et al. Using epidemiological data to model efficiency in reducing the burden of depression. *J Ment Health Policy Econ* 2000;3:175-86.
9. Hickie B, Fogarty AS, Davenport TA et al. Responding to experiences of young people with common mental health problems attending Australian general practice. *Med J Aust* 2007;187:s47-52.
10. Jaffee SR, Moffitt TE, Caspi A et al. Differences in early childhood risk factors for juvenile-onset and adult-onset depression. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:215-22.
11. Hawton K, Saunders KE, O'Connor RC. Self-harm and suicide in adolescents. *Lancet* 2012;379:2373-82.
12. National Collaborating Centre for Mental Health. *Depression in children and young people: identification and management in primary, community and secondary care*. Leicester and London: British Psychological Society and Royal College of Psychiatrists, 2005.
13. McDermott B, Baigent M, Chanen A et al. beyondblue Expert Working Committee (2010) clinical practice guidelines: depression in adolescents and young adults. Melbourne: beyondblue, 2011.
14. Cheung AH, Zuckerbrot RA, Jensen PS et al. Guidelines for Adolescent Depression in Primary Care (GLAD-PC): II. Treatment and ongoing management. *Pediatrics* 2007;120:e1313-26.
15. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:1503-26.
16. Olfson M, Gameroff MJ, Marcus SC et al. Outpatient treatment of child and adolescent depression in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1236-42.
17. Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004;363:1341-5.
18. Hetrick SE, McKenzie JE, Cox GR et al. Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD004851.
19. Cohen D. Should the use of selective serotonin reuptake inhibitors in child and adolescent depression be banned? *Psychother Psychosom* 2007;76:5-14.
20. Jureidini JN, Doেকে C, Mansfield PR et al. Efficacy and safety of antidepressants for children and adolescents. *BMJ* 2004;328: 879-83.
21. Qin B, Zhang Y, Zhou X et al. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants in young patients: a meta-analysis of efficacy and acceptability. *Clin Ther* 2014;36: 1087-95.
22. Weisz JR, Kuppens S, Eckshtain D et al. Performance of evidence-based youth psychotherapies compared with usual clinical care: a multilevel meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2013; 70:750-61.
23. Weisz JR, Doss AJ, Hawley KM. Youth psychotherapy outcome research: a review and critique of the evidence base. *Annu Rev Psychol* 2005;56:337-63.
24. Weisz JR, McCarty CA, Valeri SM. Effects of psychotherapy for depression in children and adolescents: a meta-analysis. *Psychol Bull* 2006;132:132-49.
25. Reinecke MA, Ryan NE, DuBios DL. Cognitive-behavioral therapy of depression and depressive symptoms during adolescence: a review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37:26-34.
26. David-Ferdon C, Kaslow NJ. Evidence-based psychosocial treatments for child and adolescent depression. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2008;37:62-104.
27. Watanabe N, Hunot V, Omori IM et al. Psychotherapy for depression among children and adolescents: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand* 2007;116:84-95.
28. Hetrick SE, Cox GR, Fisher CA et al. Back to basics: could behavioural therapy be a good treatment option for youth depression? A critical review. *Early Interv Psychiatry* 2015;9:93-9.
29. Salanti G, Higgins JP, Ades AE et al. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17:279-301.
30. Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004;23:3105-24.
31. Barth J, Munder T, Gerger H et al. Comparative efficacy of seven psychotherapeutic interventions for patients with depression: a network meta-analysis. *PLoS Med* 2013;10:e1001454.
32. Zhou X, Ravindran A, Qin B et al. Comparative efficacy, acceptability and tolerability of augmentation agents in treatment-resistant depression: systematic review and network meta-analysis. *J Clin Psychiatry* (in press).
33. Qin B, Zhou X, Michael KD et al. Psychotherapy for depression in children and adolescents: study protocol for a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2015;5:e005918.
34. Poznanski EO, Mokros HB. *Children's Depression Rating Scale, Revised (CDRS-R): manual*. Los Angeles: Western Psychological Services, 1996.
35. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
36. Brooks SJ, Kutcher S. Diagnosis and measurement of depression: a review of commonly utilized instruments. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001;11:341-76.
37. Beck AT, Steer R. *Beck Depression Inventory: manual*. San Antonio: Psychological Corporation, 1987.
38. Kovacs M. *The Children's Depression Inventory (CDI)*. *Psychopharmacol Bull* 1985;21:995-8.
39. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0. Updated March 2011. The Cochrane Collaboration, 2011.

40. Hedges LV, Olkin I. *Statistical methods for meta-analysis*. Orlando: Hartcourt Brace Jovanovich, 1987.
41. Follmann D, Elliott P, Suh I et al. Variance imputation for overviews of clinical trials with continuous response. *J Clin Epidemiol* 1992;45:769-73.
42. Brooks SP, Gelman A. General methods for monitoring convergence of iterative simulations. *J Comput Graph Stat* 1998;7:434-55.
43. Lu G, Ades A. Assessing evidence inconsistency in mixed treatment comparisons. *J Am Stat Assoc* 2006;101:447-59.
44. Salanti G, Ades AE, Ioannidis JP. Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple treatment meta-analysis: an overview and tutorial. *J Clin Epidemiol* 2011;64:163-71.
45. Dias S, Sutton AJ, Welton NJ et al. Evidence synthesis for decision making 3: heterogeneity-subgroups, meta-regression, bias, and bias-adjustment. *Med Decis Making* 2013;33:618-40.
46. Ackerson J, Scogin F, McKendree-Smith N et al. Cognitive bibliotherapy for mild and moderate adolescent depressive symptomatology. *J Consult Clin Psychol* 1998;66:685-90.
47. Asarnow JR, Scott CV, Mintz J. A combined cognitive-behavioral family education intervention for depression in children: a treatment development study. *Cogn Ther Res* 2002;26:221-9.
48. Bolton P, Bass J, Betancourt T et al. Interventions for depression symptoms among adolescent survivors of war and displacement in northern Uganda: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:519-27.
49. Brent DA, Holder D, Kolko D et al. A clinical psychotherapy trial for adolescent depression comparing cognitive, family, and supportive therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:877-85.
50. Butler L, Miezi S, Friedman R et al. The effect of two school-based intervention programs on depressive symptoms in preadolescents. *Am Educ Res J* 1980;17:111-9.
51. Clarke GN, Hawkins W, Murphy M et al. Targeted prevention of unipolar depressive disorder in an at-risk sample of high school adolescents: a randomized trial of a group cognitive intervention. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:312-21.
52. Clarke GN, Rohde P, Lewinsohn PM et al. Cognitive-behavioral treatment of adolescent depression: efficacy of acute group treatment and booster sessions. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:272-9.
53. Clarke GN, Hornbrook M, Lynch F et al. A randomized trial of a group cognitive intervention for preventing depression in adolescent offspring of depressed parents. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:1127-34.
54. Clarke GN, Hornbrook M, Lynch F et al. Group cognitive-behavioral treatment for depressed adolescent offspring of depressed parents in a health maintenance organization. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:305-13.
55. Curtis SE. *Cognitive-behavioral treatment of adolescent depression*. Doctoral dissertation, Utah State University, Logan, 1992.
56. Dana E. *A cognitive-behavioral intervention for conduct disorder and concurrently conduct disorder and depressed children*. Doctoral dissertation, Adelphi University School of Social Work, Garden City, New York, 1998.
57. De Cuyper S, Timbremont B, Braet C et al. Treating depressive symptoms in schoolchildren: a pilot study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004;13:105-14.
58. Diamond GS, Reis BF, Diamond GM et al. Attachment-based family therapy for depressed adolescents: a treatment development study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:1190-6.
59. Diamond GS, Wintersteen MB, Brown GK et al. Attachment-based family therapy for adolescents with suicidal ideation: a randomized controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;49:122-31.
60. Eskin M, Ertekin K, Demir H. Efficacy of a problem-solving therapy for depression and suicide potential in adolescents and young adults. *Cogn Ther Res* 2008;32:227-45.
61. Ettelson RG. *The treatment of adolescent depression*. Doctoral dissertation, Illinois State University, Normal, 2003.
62. Fine S, Forth A, Gilbert M et al. Group therapy for adolescent depressive disorder: a comparison of social skills and therapeutic support. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991;30:79-85.
63. Fischer SA. *Development and evaluation of group cognitive-behavioral therapy for depressed and suicidal adolescents in juvenile detention*. Doctoral dissertation, University of Alabama, Tuscaloosa, 1995.
64. Fleming T, Dixon R, Frampton C et al. A pragmatic randomized controlled trial of computerized CBT (SPARX) for symptoms of depression among adolescents excluded from mainstream education. *Behav Cogn Psychother* 2012;40:529-41.
65. Hickman KA. *Effects of social skills training on depressed children attending a behavioral day treatment program*. Doctoral dissertation, Hofstra University, Hempstead, New York, 1994.
66. Hoek W, Schuurmans J, Koot HM et al. Effects of Internet-based guided self-help problem-solving therapy for adolescents with depression and anxiety: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2012;7:e43485.
67. Israel P, Diamond GS. Feasibility of attachment based family therapy for depressed clinic-referred Norwegian adolescents. *Clin Child Psychol Psychiatry* 2013;18:334-50.
68. Jeong YJ, Hong SC, Lee MS et al. Dance movement therapy improves emotional responses and modulates neurohormones in adolescents with mild depression. *Int J Neurosci* 2005;115:1711-20.
69. Kahn JS, Kehle TJ, Jenson WR et al. Comparison of cognitive-behavioral, relaxation, and self-modeling interventions for depression among middle-school students. *School Psychol Rev* 1990;19:196-211.
70. Kerfoot M, Harrington R, Harrington V et al. A step too far? Randomized trial of cognitive-behaviour therapy delivered by social workers to depressed adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004;13:92-9.
71. Lewinsohn PM, Clarke GN, Hops H et al. Cognitive-behavioral treatment for depressed adolescents. *Behav Ther* 1990;21:385-401.
72. Liddle B, Spence SH. Cognitive-behaviour therapy with depressed primary school children: a cautionary note. *Behav Psychother* 1990;18:85-102.
73. Listug-Lunde LB. *A cognitive-behavioral treatment for depression in Native American middle-school students*. Doctoral dissertation, University of North Dakota, Grand Forks, 2004.
74. Marcotte D, Baron P. The efficacy of a school-based rationale-motivational intervention strategy with depressive adolescents. *Can J Couns* 1993;27:77-92.
75. McCarty CA, Violette HD, Duong MT et al. A randomized trial of the positive thoughts and action program for depression among early adolescents. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2013;42:554-63.
76. Merry SN, Stasiak K, Shepherd M et al. The effectiveness of SPARX, a computerised self help intervention for adolescents seeking help for depression: randomised controlled non-inferiority trial. *BMJ* 2012;344:e2598.
77. Moldenhauer Z. *Adolescent depression: a primary care pilot intervention study*. Doctoral dissertation, University of Rochester, New York, 2004.
78. Mufson L, Weissman MM, Moreau D et al. Efficacy of interpersonal psychotherapy for depressed adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:573-9.
79. Mufson L, Dorta KP, Wickramaratne P et al. A randomized effectiveness trial of interpersonal psychotherapy for depressed adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:577-84.

80. Phillips J. An evaluation of school-based cognitive-behavioral social skills training groups with adolescents at risk for depression. Doctoral dissertation, University of Texas at Arlington, Arlington, 2004.
81. Reed MK. Social skills training to reduce depression in adolescents. *Adolescence* 1994;29:293-302.
82. Reivich K. The prevention of depressive symptoms in adolescents. Doctoral dissertation, University of Pennsylvania, Philadelphia, 1996.
83. Reynolds WM, Coats KI. A comparison of cognitive-behavioral therapy and relaxation training for the treatment of depression in adolescents. *J Consult Clin Psychol* 1986;54:653-60.
84. Roberts C, Kane R, Thomson H et al. The prevention of depressive symptoms in rural school children: a randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 2003;71:622-8.
85. Rohde P, Clarke GN, Mace DE et al. An efficacy/effectiveness study of cognitive-behavioral treatment for adolescents with comorbid major depression and conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:660-8.
86. Rossello J, Bernal G. The efficacy of cognitive-behavioral and interpersonal treatments for depression in Puerto Rican adolescents. *J Consult Clin Psychol* 1999;67:734-45.
87. Rossello J, Bernal G, Rivera-Medina C. Individual and group CBT and IPT for Puerto Rican adolescents with depressive symptoms. *Cultur Divers Ethnic Minor Psychol* 2008;14:234-45.
88. Spence SH, Sheffield JK, Donovan CL. Preventing adolescent depression: an evaluation of the problem solving for life program. *J Consult Clin Psychol* 2003;71:3-13.
89. Stark KD, Reynolds WM, Kaslow NJ. A comparison of the relative efficacy of self-control therapy and a behavioral problemsolving therapy for depression in children. *J Abnorm Child Psychol* 1987;15:91-113.
90. Stice E, Rohde P, Gau JM et al. Efficacy trial of a brief cognitive-behavioral depression prevention program for high-risk adolescents: effects at 1- and 2-year follow-up. *J Consult Clin Psychol* 2010;78:856-67.
91. Tang TC, Jou SH, Ko CH et al. Randomized study of schoolbased intensive interpersonal psychotherapy for depressed adolescents with suicidal risk and parasuicide behaviors. *Psychiatry Clin Neurosci* 2009;63:463-70.
92. Trowell J, Joffe I, Campbell J et al. Childhood depression: a place for psychotherapy. An outcome study comparing individual psychodynamic psychotherapy and family therapy. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007;16:157-67.
93. Vostanis P, Feehan C, Grattan E et al. A randomised controlled out-patient trial of cognitive-behavioural treatment for children and adolescents with depression: 9-month follow-up. *J Affect Disord* 1996;40:105-16.
94. Weisz JR, Thurber CA, Sweeney L et al. Brief treatment of mild-to-moderate child depression using primary and secondary control enhancement training. *J Consult Clin Psychol* 1997;65:703-7.
95. Wood A, Harrington R, Moore A. Controlled trial of a brief cognitive-behavioural intervention in adolescent patients with depressive disorders. *J Child Psychol Psychiatry* 1996;37:737-46.
96. Young JF, Mufson L, Davies M. Efficacy of interpersonal psychotherapy-adolescent skills training: an indicated preventive intervention for depression. *J Child Psychol Psychiatry* 2006;47:1254-62.
97. Young JF, Mufson L, Gallop R. Preventing depression: a randomized trial of interpersonal psychotherapy-adolescent skills training. *Depress Anxiety* 2010;27:426-33.
98. Furukawa TA, Noma H, Caldwell DM et al. Waiting list may be a nocebo condition in psychotherapy trials: a contribution from network meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2014;130:181-92.
99. Cohen D, Consoli A, Bodeau N et al. Predictors of placebo response in randomized controlled trials of psychotropic drugs for children and adolescents internalizing disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2010;20:39-47.
100. Gunlicks-Stoessel M, Mufson L, Jekal A et al. The impact of perceived interpersonal functioning on treatment for adolescent depression: IPT-A versus treatment as usual in school-based health clinics. *J Consult Clin Psychol* 2010;78:260-7.
101. Zhou X, Qin B, Del Giovane C et al. Efficacy and tolerability of antidepressants in the treatment of adolescents and young adults with depression and substance use disorders: a systematic review and meta-analysis. *Addiction* 2014;110:38-48.
102. Dechartres A, Trinquart L, Boutron I et al. Influence of trial sample size on treatment effect estimates: meta-epidemiological study. *BMJ* 2013;346:f2304.
103. Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Stat Med* 2002;21:2313-24.

DOI 10.1002/wps.20217

# Telepsiquiatría: una actualización de su situación

ELIAS ABOUJAOUDE<sup>1</sup>, WAEL SALAME<sup>2</sup>, LAMA NAIM<sup>2</sup>

<sup>1</sup>OCD Clinic, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA; <sup>2</sup>Department of Psychiatry, Lebanese American University, Beirut, Lebanon

Una gran cantidad de bibliografía existe ahora sobre el empleo de los servicios de telepsiquiatría en el diagnóstico y tratamiento de los diversos trastornos psiquiátricos. Este análisis tiene como propósito proporcionar una evaluación actualizada de la telesalud mental, enfocándose en cuatro aspectos principales: CBT computarizada (cCBT), CBT basada en internet (iCBT), terapia de exposición a realidad virtual (VRET) y terapia móvil (mTerapia). Se realizó una búsqueda en cuatro bases de datos científicas y, cuando fue posible, se resaltaron metanálisis más extensos y mejor diseñados, así como estudios controlados. En conjunto, los estudios publicados apoyan un rol expandido para las herramientas de telepsiquiatría, con ventajas que comprenden un mayor acceso a la atención, una eficiencia intensificada, una reducción del estigma relacionado con acudir a clínicas de salud mental y la capacidad de soslayar los obstáculos específicos del diagnóstico para el tratamiento, por ejemplo, cuando la ansiedad social impide a un paciente salir de su domicilio. De las terapias mediadas por tecnología, la cCBT y la iCBT poseen la mayor tendencia en torno a la eficacia, en tanto que la VRET y la mTerapia representan opciones promisorias pero menos investigadas que se han desarrollado en paralelo con los avances tecnológicos en la realidad virtual y móvil. No obstante, la telepsiquiatría sigue siendo un reto, dada la necesidad de habilidades computacionales específicas, la dificultad para proporcionar a los pacientes una comprensión profunda o apoyo, las inquietudes en torno a la "alianza terapéutica", los temores a la privacidad y el problema bien documentado de la deserción de los pacientes. Estudios futuros debieran evaluar la eficacia, las ventajas y las limitaciones de la CBT habilitada con tecnología, y también explorar la prestación en línea de otras modalidades psicoterapéuticas y psicofarmacológicas.

**Palabras clave:** Telesalud mental, telepsiquiatría, psicoterapia cognitiva conductual mediada por internet, psicoterapia de exposición a realidad virtual, terapia móvil, aplicaciones móviles, servicio de mensajes breves, depresión, fobia social, fobias específicas, trastorno por estrés postraumático, trastorno obsesivo-compulsivo.

(*World Psychiatry* 2015;14:223–230)

La prestación de servicios de salud mental a través de sistemas de telecomunicación está teniendo una extraordinaria expansión. Por ejemplo, casi 6% de todas las aplicaciones de salud móvil en la actualidad están destinadas a la salud mental (1).

La telesalud mental utiliza programas de computadora, programas de internet, teleconferencias y aplicaciones para teléfonos inteligentes, a fin de proporcionar servicios de salud mental a distancia, lo que comprende diagnóstico, evaluación, seguimiento de síntomas y tratamiento.

El objetivo de este artículo es analizar la situación actual de la telesalud mental, enfocándose en sus cuatro aspectos principales: CBT computarizada (cCBT), CBT mediada por internet (iCBT), terapia de exposición a la realidad virtual (VRET) y terapia móvil (mTerapia).

Se identificaron artículos utilizando las bases de datos de PubMed, PsycINFO, ScienceDirect y Wiley Online Library. Se llevó a cabo la búsqueda utilizando los términos "telepsiquiatría", "telesalud mental", "psicoterapia cognitiva conductual computarizada", "psicoterapia computarizada asistida", "psicoterapia computarizada no asistida", "terapia por internet", "psicoterapia cognitiva conductual móvil", "terapia móvil", "terapia de exposición a realidad virtual", "terapia de realidad virtual" y "psicoterapia cognitiva conductual a distancia". También se utilizaron los buscadores Google Scholar y Metacrawler para tratar de identificar material no publicado y capítulos de libros.

Los estudios incluidos en el análisis se limitaron a los publicados en inglés, sin restricciones al país o al año de publicación. En la medida permitida por la bibliografía, se resaltaron los metanálisis bien diseñados, así como los estudios controlados más extensos con criterios de valoración claramente definidos y criterios de inclusión y exclusión.

## CBT COMPUTARIZADA Y MEDIADA POR INTERNET

En la actualidad se dispone de varias formas de psicoterapia habilitada por tecnología. Difieren en formas importantes por lo que respecta a la plataforma de la tecnología, el grado de participación del profesional clínico y el tipo de terapia.

La cCBT designa el empleo de programas de software para proporcionar psicoterapia automatizada normalizada, a través de computadoras personales, CD-ROM y programas de escritorio, o a través de sistemas telefónicos de respuesta con voz interactiva (IVR). Data de la década de 1980 (2) y ha sido el primer sistema de aplicación de terapia habilitado con tecnología en estudiarse formalmente.

Dado que la CBT habitual suele ser un tratamiento manualizado normalizado, se consideró que se prestaba bien para el empleo de la tecnología de una manera que minimizaba la participación del terapeuta más allá de los pasos iniciales de un diseño de programa (3). Por consiguiente, comenzó en una etapa relativamente temprana la exploración de los programas de computadora que "realizaría" CBT con los pacientes, antes que la internet se convirtiera en un fenómeno generalizado y la piedra angular de la telemedicina y la telesalud mental de hoy día (4).

A través de programas de software específicamente diseñados, la cCBT permite a los individuos el autodiagnóstico, personalizar las metas de tratamiento y emplear herramientas de terapia normalizadas para lograr el control de los síntomas y la prevención de las recaídas. Conlleva grados variables de interacción del terapeuta: la cCBT es independiente o sin asistencia, por lo general designa el empleo independiente de un programa de tratamiento normalizado basado en software que casi por completo prescinde del terapeuta (5), en tanto que la cCBT guiada o con asistencia suele incorporar la participación mínima del terapeuta (6-8).

Más allá de la cCBT, en la última década se ha visto el crecimiento notable de la psicoterapia mediada por internet. En varios estudios se ha explorado la aplicación de diversos enfoques psicoterapéuticos a través de internet, que comprenden psicoterapia interpersonal y psicoeducación en línea. Sin embargo, la mayor parte de la bibliografía sobre la psicoterapia existente que investiga el empleo de internet se ha enfocado en la prestación de CBT, un enfoque que en ocasiones se ha denominado cCBT (por ejemplo, 2,9).

Al igual que la cCBT, la iCBT consta de programas sin asistencia (5) lo mismo que programas que incorporan la participación mínima del terapeuta, por lo general a través de intercambio de mensajes de correo o mensajes de texto (iCBT asistida) (10). Una tercera forma de iCBT es la iCBT "en tiempo real", que consiste en conversaciones en línea e in vivo, con la participación "plena" del terapeuta, y puede o puede no incluir un componente de videoconferencia (11,12).

## Eficacia

En varios metanálisis se ha analizado la eficacia de la CBT habilitada con tecnología. En un metanálisis de 14 estudios aleatorizados controlados (RCT) y 2.976 sujetos se comparó la cCBT más asistencia y sin asistencia con una lista de espera o la CBT habitual en el tratamiento de la depresión del adulto (13). La cCBT mostró una magnitud de efecto postratamiento moderada sobre los síntomas depresivos, en comparación con el grupo de la lista de espera, con resultados equivalentes, en comparación con la CBT habitual. Sin embargo, la CBT habitual tuvo mejores resultados que la cCBT en cuanto a la mejora funcional y la reducción de los síntomas en los lapsos de seguimiento a largo plazo y se asoció a tasas de deserción más bajas.

Un metanálisis de iCBT extenso incluyó 108 estudios, de los cuales 104 informaron sobre la eficacia clínica (N = 9.410) y ocho sobre la efectividad (N = 2.964) (2). Los estudios tuvieron metodología, criterios de valoración y trastornos tratados considerablemente variados, y compararon la iCBT sin asistencia con la iCBT más asistencia, o una de estas intervenciones con un control de lista de espera o la terapia en persona. Entre los estudios, 12 RCT compararon la iCBT con la CBT habitual para el tratamiento de los síntomas de depresión, fobia social, trastorno por pánico, fobia específica (aracnofobia), disfunción sexual e insatisfacción con el cuerpo. Los resultados combinados de los RCT demostraron una eficacia similar sobre los criterios de valoración, según se determinaron por la magnitud del efecto.

La bibliografía sobre la iCBT en tiempo real con o sin videoconferencia es más escasa. En un RCT de sujetos adultos con trastorno depresivo mayor, 197 participantes fueron asignados a 10 sesiones en el curso de 16 semanas de iCBT en tiempo real con un terapeuta en vivo y sin videoconferencia, en tanto que 148 participantes fueron asignados a una lista de espera durante ocho meses. Los sujetos de ambos grupos continuaron recibiendo el "tratamiento habitual" por su médico general. En el seguimiento a cuatro meses, un 38% de los sujetos del grupo con iCBT en tiempo real, en comparación con un 24% en el grupo de control respondieron, según se determinó con base en el Inventario de Beck sobre la Depresión (11).

Asimismo, en un estudio de 26 sujetos (media de edad: 30) con trastornos afectivos o por ansiedad, se les asignó en forma

aleatoria a iCBT en tiempo real con videoconferencias o CBT tradicional. Los participantes recibieron 12 sesiones semanales de una hora y una sesión de seguimiento seis semanas después del tratamiento. La iCBT en tiempo real con videoconferencia se relacionó con una reducción estadísticamente significativa en los síntomas de depresión ( $p < 0,001$ ), ansiedad ( $p < 0,001$ ) y "estrés" ( $p < 0,001$ ) y tuvieron una eficacia similar a la CBT habitual (3).

En un RCT más reciente se investigó la eficacia de la CBT basada en la exposición y prevención de la respuesta en el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo (OCD) en 30 sujetos asignados de manera aleatoria a 12 semanas de iCBT en tiempo real con videoconferencia (N = 10), exposición y prevención de respuesta basada en manual de autoayuda (N = 10) o un grupo de lista de espera (N = 10). La evaluación postratamiento demostró la superioridad de la iCBT en tiempo real con videoconferencia: seis participantes (60%) que recibieron esta opción de tratamiento lograron una mejoría "clínicamente significativa" según se evaluó mediante la Escala Obsesivo-Compulsiva de Yale-Brown; un participante (10%) demostró un "cambio fiable" en respuesta a la autoayuda; y todos los participantes en el grupo de la lista de espera mostraron "ningún cambio" (14).

Por último, la terapia de grupo habilitada con tecnología también fue objeto de alguna atención en la investigación. En un estudio se comparó la eficacia de la iCBT de grupo en tiempo real con videoconferencias, en comparación con la CBT de grupo en persona. Se pidió a 18 sujetos con depresión o ansiedad que seleccionaran entre las dos intervenciones. Ocho optaron por la iCBT en tiempo real más videoconferencias y aparecían sobre el perímetro de la pantalla del terapeuta en el centro y podían interactuar entre sí y con el terapeuta en tiempo real; 10 optaron por la CBT habitual. Los sujetos de ambos grupos recibieron 13 sesiones de grupo de una hora cada semana. No se observó diferencia significativa en eficacia y aproximadamente un 60% de cada grupo respondió (15).

## Poblaciones especiales

Las terapias habilitadas con tecnología se han estudiado por su uso potencial en poblaciones especiales, incluidos niños y adolescentes (16,17) y pacientes psiquiátricos con enfermedades no quirúrgicas (18).

En un metanálisis reciente se analizó la eficacia de un programa de iCBT sin asistencia (BRAVE-ONLINE) y tres programas de iCBT con asistencia (BRAVE, COPE-A-LOT y "Think, Feel, Do") en el tratamiento de trastornos por ansiedad en la infancia. Datos de siete estudios (cinco estudios comparativos, un estudio de caso y un estudio de cohorte) y 240 sujetos de 7 a 16 años en forma conjunta demostraron la eficacia de la iCBT sin asistencia y con asistencia, y los resultados fueron equivalentes a los de la CBT habitual (19).

Asimismo, en un estudio realizado en 31 sujetos niños y adolescentes con OCD (media de edad: 11), los participantes fueron asignados de manera aleatoria a iCBT de familia en tiempo real con un terapeuta en vivo y videoconferencias o a un control de lista de espera. Los participantes recibieron 14 sesiones basadas en la familia y fueron evaluados en lapsos de una semana y tres meses después del tratamiento. Los sujetos

asignados al grupo de lista de espera fueron evaluados a las cuatro semanas después de la distribución aleatoria. Los resultados demostraron la superioridad de la iCBT en tiempo real con las videoconferencias: tasas de respuesta de un 81% y de remisión de un 56% se observaron en los participantes que recibieron iCBT, en comparación con tasas de respuesta y remisión de un 13% en el grupo en lista de espera (12).

Las intervenciones de telesalud mental en pacientes que tienen trastornos médicos concomitantes también han sido objeto de alguna atención en la investigación. En un RCT de 56 sujetos con fibromialgia y depresión o ansiedad leves a moderadas, se asignó a los participantes de manera aleatoria a seis semanas de iCBT con asistencia mínima o tratamiento farmacológico continuado sin cambio. Los sujetos eran evaluados una, seis y 12 semanas después de la intervención. En todos los lapsos de evaluación, la iCBT se asoció a una reducción significativa en las calificaciones del Cuestionario de Impacto de la Fibromialgia y su sensibilidad en puntos neurálgicos, según se evaluó mediante la exploración física (18).

## Prevención

En varios estudios se ha explorado el papel que desempeñan las terapias habilitadas con tecnología en la prevención de las enfermedades psiquiátricas. En un RCT se evaluó la eficacia de la iCBT sin asistencia para prevenir la depresión en 163 estudiantes universitarios que fueron asignados de manera aleatoria a cinco semanas de iCBT sin asistencia o a un control de lista de espera. Los sujetos que recibieron iCBT sin asistencia tuvieron significativamente menos síntomas depresivos y mayor información en torno a la depresión al final del estudio. Sin embargo, la tasa de deserción fue significativamente más alta dentro del grupo con iCBT sin asistencia, en comparación con el grupo de control (un 46,9% frente a un 28,0% (5)).

En un estudio de prevención de recaídas de la iCBT en la depresión con remisión parcial, 303 sujetos fueron asignados de manera aleatoria a una de tres intervenciones: iCBT sin asistencia, terapia habitual o iCBT sin asistencia combinada con terapia habitual (6). Los individuos asignados a iCBT sin asistencia combinada con terapia tradicional recibieron nueve sesiones en línea. No se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa en las tasas de respuesta y remisión entre la iCBT sin asistencia y la terapia tradicional o la iCBT sin asistencia combinada con terapia tradicional. Sin embargo, datos en el seguimiento a 12 meses demostraron que la terapia tradicional se relacionaba con una menor tasa de recaídas en comparación con la iCBT sin asistencia (20,7 frente a 31,3%).

En otro estudio se evaluó la iCBT con asistencia en la prevención de las recaídas en la depresión con remisión parcial, mediante la asignación aleatoria de 84 sujetos a 10 semanas de 16 sesiones de iCBT con asistencia o a un control de lista de espera (7). La evaluación en el seguimiento a 24 meses demostró una tasa de recaídas significativamente más baja en la iCBT con asistencia en comparación con el grupo de control (13,7% frente a 60,9%).

Por último, en un estudio se analizó la repercusión de la iCBT con guía mínima sobre la recaída de la ansiedad grave por la salud (hipocondría) a los seis y a los 12 meses después

de la conclusión de un RCT. La iCBT con guía mínima generó un control de síntomas significativamente mejor y también una mayor rentabilidad, en comparación con el control de lista de espera (29).

## TERAPIA DE EXPOSICIÓN A REALIDAD VIRTUAL

La VRET designa el empleo de la realidad virtual para llevar a cabo terapia de exposición al simular las situaciones de la vida real. Las tentativas experimentales más tempranas sobre el empleo de la exposición a la realidad virtual como una modalidad de tratamiento datan de 1992 (21), pero no fue sino hasta tiempos recientes que la revolución digital trajo consigo pantallas adaptadas a la cabeza, entornos virtuales automatizados en computadora, sensores de movimiento y otras herramientas refinadas, que hicieron a los entornos de VRET más realistas, inmersores e interactivos. Esto, combinado con el costo decreciente de la tecnología implícita, ha hecho de la VRET una alternativa potencialmente viable para la terapia de exposición in vivo, y una que parece encaminarse a una adopción más amplia (22).

La VRET en general se realiza en seis a 12 sesiones, cada una de las cuales dura entre 45 y 60 minutos (23). Ha recibido menos atención en la investigación que la cCBT o la iCBT, pero los datos de eficacia señalan su potencial rol en el tratamiento de varios trastornos psiquiátricos, como las fobias, el trastorno por estrés postraumático (PTSD), el trastorno obsesivo-compulsivo y los trastornos por uso de sustancias.

### Eficacia

#### *Trastorno por ansiedad social (fobia social)*

Múltiples estudios proporcionan evidencia que apoyan la VRET en el tratamiento del trastorno por ansiedad social y la ansiedad por hablar en público. En un estudio de 41 sujetos con trastorno por ansiedad social, éstos participaron en cuatro sesiones de reestructuración cognitiva, seguidas de cuatro sesiones virtuales que se dirigían a ámbitos sociales específicamente temidos (por ejemplo, salas de conferencias, salón de clases, auditorios grandes). El estudio proporcionó evidencia de que los ambientes que simulan mejor el escenario temido, daban mejor resultado que los que no lo hacían (24). Se observó un resultado similar en un estudio controlado en que se comparó la VRET con la CBT habitual en el tratamiento de la ansiedad por hablar en público, en un total de ocho sujetos. Se les pidió a los participantes que dieran una conferencia ante un auditorio de la vida real formado por cinco a nueve individuos antes y después de completar cuatro sesiones de VRET. Todos los participantes informaron mejoría subjetiva en la ansiedad por hablar en público, inmediatamente después y varios meses después de la intervención (25).

En otro estudio (N = 88) se comparó la eficacia de 12 sesiones de CBT habitual, 12 sesiones de VRET y un control de lista de espera en el trastorno por ansiedad social. La VRET y la CBT habitual resultaron igualmente superiores al grupo de lista de espera, con una mejora sostenida en el seguimiento a un año (26).

## *Fobias específicas*

Estudios clínicos de la VRET en el tratamiento de fobias específicas también han proporcionado evidencia promisorio. En varios estudios se ha explorado el tratamiento de la agorafobia, utilizando VRET y se ha demostrado la superioridad con respecto a un control de lista de espera (por ejemplo, 27,28). En un estudio más extenso y más reciente se evaluó la eficacia de la VRET en 80 sujetos con agorafobia crónica (cinco años o más). Los sujetos fueron asignados de manera aleatoria a uno de tres grupos: CBT con farmacoterapia ("grupo con CBT"), N = 30; CBT con farmacoterapia y VRET ("grupo con VRET"), N = 30; y farmacoterapia sola ("grupo con fármaco"), N = 20. Los individuos tanto del "grupo con CBT" como del "grupo con VRET" recibieron cinco sesiones de psicoeducación y reestructuración cognitiva, seguidas de seis sesiones de CBT o CBT y VRET. Ambas intervenciones se asociaron a mejoría clínica, pero la VRET se asoció a un mejor apego al tratamiento (29).

La claustrofobia también ha recibido atención como una posible diana de la VRET. En un estudio se evaluó la VRET en cuatro sujetos con claustrofobia, exponiéndolos a ocho entornos virtuales de intensidad claustrofóbica creciente. Los resultados demostraron la eficacia de la VRET tanto inmediatamente después, como a los tres meses de seguimiento (30). Otro estudio en seis sujetos con claustrofobia señaló las ventajas de la VRET, demostrándose tal ventaja extendida hacia las situaciones de la vida real (31).

Por lo menos dos estudios controlados han demostrado mejores resultados clínicos para la VRET en comparación con la lista de espera y un beneficio igual para la VRET y la terapia de exposición habitual, en el tratamiento de la aviofobia (21,32,33). Por último, pequeños estudios han demostrado mejora de la VRET en el tratamiento de la acrofobia (34,35).

## *Trastorno por estrés postraumático*

La primera utilización de la realidad virtual en el tratamiento de la PTSD incluyó a un veterano de la Guerra de Vietnam (36), con un estudio subsiguiente en 10 veteranos de la Guerra de Vietnam, que demostró reducciones estadísticamente significativas en los grados de ansiedad y de evitación que persistieron en los lapsos de seguimiento a tres y a seis meses (37).

Otros estudios han señalado la eficacia de la VRET en el tratamiento de la PTSD como resultado de traumas no relacionados con la guerra. Por ejemplo, en un estudio controlado realizado en sujetos con PTSD que surgió de los ataques terroristas del 11 de septiembre de 2001, se comparó la VRET con un grupo de lista de espera. De los 13 sujetos que recibieron VRET, cinco eran resistentes al tratamiento previo y de los 10 que recibieron VRET y que completaron el estudio, nueve presentaron mejoría estadísticamente significativa (38). Asimismo, un estudio realizado en 10 sujetos con PTSD como resultado de abuso, asalto criminal o accidente automovilístico, se asignó de manera aleatoria a los participantes a CBT habitual o VRET. Las dos modalidades de tratamiento dieron lugar a una mejora significativa en los síntomas de PTSD centrales (39). Por último, en un artículo se analizó el posible rol de la VRET en el tratamiento de los síntomas similares a PTSD consecutivos a caídas en pacientes ancianos y se proporcionó evidencia

a favor de la VRET al observarse su facilidad de utilización en la población de pacientes en comparación con la exposición in vivo (40).

## *Trastorno obsesivo-compulsivo*

Datos sobre el empleo de la VRET en el tratamiento del OCD son escasos, lo cual en parte se debe a las dificultades y el costo de elaborar programas que simulen la amplia variabilidad de los factores desencadenantes de OCD en los pacientes. Sin embargo, en un estudio se comparó a 30 sujetos con OCD y 27 testigos equiparables y se observó un mayor grado de verificación compulsiva entre los sujetos con OCD en respuesta a factores desencadenantes virtuales, en comparación con el grupo de control, lo cual señaló un rol para VRET en el tratamiento de OCD y condujo a un estudio subsiguiente, no controlado, en 24 sujetos con compulsiones de arreglo. Los resultados de este estudio demostraron una disminución de la ansiedad relacionada con OCD en respuesta a la VRET (41).

## *Trastornos por uso de sustancias*

El tratamiento de la dependencia a fármacos a menudo implica fortalecer la capacidad para resistirse al empleo de drogas cuando se está ante factores desencadenantes que provocan el deseo. Los terapeutas que aplican la CBT habitual por lo general se basan en fotografías y películas para desencadenar la avidez, pero tienen dificultades para simular el ámbito típico de la conducta. La necesidad de simular mejor las situaciones de la vida real ha conducido a la investigación de la realidad virtual como un entorno más inmersor en el cual realizar la terapia.

En un estudio inicial en que se investigó la VRET en el tratamiento de cinco sujetos heroinómanos, se incorporaron señales virtuales que suelen desencadenar el deseo de la droga. Tanto las medidas subjetivas (por ejemplo, ansiedad) como las objetivas (por ejemplo, activación autonómica) señalaron la capacidad de la exposición virtual a las respuestas de la vida real desencadenantes (42). En tiempos más recientes, una muestra de 47 fumadores crónicos demostró una hiperexcitación cuando se expusieron a parafernalia del tabaquismo virtual (43). A nuestro entender, en ningún estudio se ha comparado la VRET con la CBT habitual en el tratamiento del trastorno por uso de sustancias.

## *Otros trastornos*

La VRET se ha explorado preliminarmente también en el tratamiento de otros trastornos. Por ejemplo, en un estudio de 34 mujeres con trastornos de la conducta alimentaria se comparó la eficacia de la CBT habitual sola con la CBT más VRET. Los dos grupos demostraron mejoría estadísticamente significativa en la imagen corporal, pero las participantes que recibieron CBT más VRET, mostraron mayores mejoras en el lapso de seguimiento a un año (44).

Además, y pese al temor de que las simulaciones virtuales podrían exacerbar los síntomas en trastornos ya caracterizados

por alteraciones de las pruebas de realidad, los estudios están comenzando a evaluar la VRET en individuos psicóticos, y un estudio sobre la esquizofrenia (N = 91) indica mejor asertividad y capacidades de conversación con la VRET, así como mayor interés por los sujetos en plataformas de ambiente virtual, que los ámbitos de tratamiento habitual (45).

## TERAPIA MÓVIL

La mTerapia designa el empleo de dispositivos de teléfonos móviles, teléfonos inteligentes y aplicaciones móviles o "apps" en la prestación de servicios de salud mental. Su popularidad ha crecido con rapidez, según lo indica el título, "Las aplicaciones de teléfono inteligente se convierten en terapeutas sustitutos", de un artículo publicado en medios dirigidos al público en 2012 (46). De hecho, datos de encuestas indican que las intervenciones de mTerapia son favorecidas con respecto a otras herramientas de telesalud mental por los consumidores de atención a la salud (47).

En la actualidad, más de 3.000 aplicaciones de salud mental están disponibles en la tienda de aplicaciones de Apple y de Google's Google Play (48). Ofrecen ayuda para diagnóstico (49), autovigilancia (1,48), seguimiento y documentación de síntomas (50), apego a terapia habitual (51) y recordatorios de citas y de tareas de terapia (48). También pueden proporcionar medios cómodos para interactuar con terapeutas entre las consultas (52). Aunque la bibliografía sobre su eficacia sigue siendo escasa, existen algunos datos de resultados preliminares que abarcan las formas más comunes de mTerapia.

### Aplicaciones móviles

Las aplicaciones móviles son la principal forma de mTerapia y consisten en aplicaciones para autovigilancia (52), aplicaciones que intensifican la autopercepción (53), aplicaciones que ayudan a la autorregulación (54) y las aplicaciones inspiradas en CBT (mCBT) (5). En un estudio aleatorizado de una aplicación de autovigilancia se asignó a 18 sujetos a siete días de vigilancia. El estudio demostró la superioridad con respecto al interrogatorio retrospectivo sobre la depresión y el estrés (52). Esto fue explicable por el menor sesgo de memoria para recolectar los datos y registrar las conductas y los pensamientos conforme ocurrieron en situaciones de la vida real.

En otro RCT en 118 sujetos deprimidos de 14 a 24 años se asignó de manera aleatoria a individuos al empleo de aplicaciones de autovigilancia móvil que efectuaron seguimiento del estado de ánimo, el grado de estrés y las actividades cotidianas (N = 68) o a un grupo control (N = 46), donde sólo se vigilaban las actividades cotidianas. La utilización de aplicaciones de autovigilancia móviles se relacionó con un aumento de la "autopercepción emocional", disminución de los síntomas de depresión, mejora rápida de síntomas y ahorros de tiempo en comparación con el grupo control (53).

Datos preliminares de los RCT parecen indicar también ventajas de la CBT móvil. En un estudio, sujetos del género masculino fueron asignados a una de dos intervenciones: 11 recibieron CBT móvil y 12 fueron asignados a lista de espera. Los individuos del grupo con CBT móvil recibieron tres reu-

niones de grupo realizadas por un psicólogo, además de la autonotificación entre las reuniones a través de una aplicación de CBT móvil que se enfocaba en esclarecer valores personales, establecimiento de metas, relajación, atención plena y herramientas de aceptación. Se planteó la hipótesis de que la autovigilancia entre las reuniones mejoraría la continuidad y la repercusión de la intervención en persona. De hecho, la CBT móvil se relacionó con una mayor reducción de los síntomas de depresión que el grupo de control en el periodo postratamiento, además de una mejora en la salud global y la capacidad de trabajo informada (55).

En otro RCT en 35 sujetos (media de edad: 41 años) con trastorno depresivo mayor, se asignó en forma aleatoria a 15 para que recibieran CBT móvil y a 20 a cCBT. La aplicación móvil "ponte feliz" se utilizó y consistió en seis lecciones a completarse en el curso de ocho semanas. Tanto la CBT móvil como la cCBT se relacionaron con una reducción estadísticamente significativa en los síntomas de depresión después del tratamiento y en el seguimiento a tres meses (56).

En un estudio más reciente se comparó la eficacia de las aplicaciones para CBT móvil y para la terapia interpersonal móvil en el tratamiento del trastorno por ansiedad social. Cincuenta y dos sujetos fueron asignados de manera aleatoria para recibir CBT móvil (N = 27) o terapia interpersonal móvil (N = 25). La CBT móvil tuvo mejor desempeño que la terapia interpersonal móvil, según se midió por la Escala de Ansiedad Social de Liebowitz, tanto después del tratamiento como en el seguimiento a tres meses (d de Cohen intergrupar = 0,64) (57).

### Mensajes de texto o servicio de mensajes breves

Los mensajes de texto o servicios de mensajes breves (SMS) se han utilizado como una intervención de mTerapia que permite proporcionar de inmediato mensajes de intervenciones y recordatorios de metas en salud, citas y tareas de terapia (58). En estudios preliminares se le ha investigado en el tratamiento de trastornos como depresión mayor y los trastornos psicóticos.

En un estudio de 54 sujetos con depresión mayor y trastorno por consumo de alcohol concomitante, se asignó de manera aleatoria a los participantes para que recibiesen mensajes de texto de apoyo dos veces al día (N = 26), o a un grupo de lista de espera en el que los participantes recibían mensajes de texto de "gracias" una vez cada 14 días (N = 28). A los sujetos se les efectuó seguimiento hasta por tres meses. Los resultados, según se evaluaron mediante el Inventario de Depresión de Beck, mostraron una diferencia estadísticamente significativa a favor de los mensajes de texto, en comparación con el control de la lista de espera (59).

### Llamadas telefónicas

Las llamadas telefónicas de voz son una forma antigua de mTerapia y se han utilizado en el tratamiento de diversos trastornos psiquiátricos, tales como trastornos por ansiedad y depresión. En un RCT se evaluó la psicoterapia basada en teléfono para la reducción de la ideación suicida y el autodaño, mediante la asignación aleatoria de 68 sujetos a un tratamiento

telefónico breve, junto con la psicoterapia en persona habitual (N = 34) o únicamente psicoterapia en persona (N = 34). Las llamadas de voz se enfocaron en la evaluación del estado de ánimo, provisión de tranquilización, solución de problemas y capacitación para la medicación. La evaluación a los seis y 12 meses después de iniciado el tratamiento, reveló que los sujetos que también recibieron psicoterapia telefónica mostraron significativamente menos ideación suicida y otros síntomas depresivos (60).

## DISCUSIÓN

En gran medida, las ventajas potenciales de la telesalud mental reflejan los de la telemedicina y consisten en un mejor acceso a la atención, sobre todo para pacientes que viven en zonas no bien atendidas por profesionales de la salud mental, que tienen limitaciones físicas que limitan su capacidad para obtener la atención habitual, o los que trabajan o tienen otras responsabilidades que les impiden asistir a una clínica normal. Además, la menor necesidad de una infraestructura relacionada con el consultorio, puede ayudar a la contención de los costos y a mejorar la eficiencia, ayudando a que los servicios de atención a la salud sean más accesibles en general. Las ventajas que son más específicas de la telesalud mental son la reducción del estigma vinculado a las visitas a los centros de salud mental, así como la capacidad de soslayar los obstáculos específicos del diagnóstico o del tratamiento (por ejemplo, temor relacionado con ansiedad social u OCD de salir del domicilio o acudir a un ámbito de tratamiento).

De todas maneras, la telesalud mental y sus diversas manifestaciones sigue siendo un poco controvertible, en parte por las inquietudes constantes entre los pacientes y los profesionales sobre cómo las plataformas de tecnología podrían repercutir en la "alianza terapéutica" (61). Otros problemas son la falta de apoyo suficiente, la imposibilidad para proporcionar a los usuarios una comprensión profunda de sus trastornos y la necesidad de destrezas de computadora específicas (62). Asimismo, si bien la CBT (y, por extensión, la exposición y prevención de la respuesta) se ha investigado en cierto grado, se dispone de escasos datos sobre otras formas comunes de psicoterapia y prácticamente no existen datos sobre la atención psicofarmacológica asistida con tecnología.

De todas las terapias mediadas por tecnología, la cCBT y la iCBT son las que más se han investigado. En comparación con la cCBT, que en un tiempo estuvo limitada a los CD-ROM y a programas instalables, que precisaban que los individuos independientemente concluyeran actividades ante la falta de guía del terapeuta, la iCBT al parecer es un avance por cuanto ofrece acceso a una variedad más amplia de programas de CBT, y a la vez también brinda la oportunidad para grados variables de guía del terapeuta. Los estudios de investigación apuntan a muchos éxitos de la cCBT y la iCBT en diversos trastornos psiquiátricos y respaldan un rol a estas intervenciones en la prestación de la psicoterapia moderna. Aun así, al parecer una limitación importante de la cCBT y tal vez en menor grado de la iCBT, es la deserción de pacientes (16).

La VRET es una terapia habilitada por tecnología más nueva, que posee ventajas con respecto a las formas habituales, sobre todo cuando se trata de recrear situaciones de exposición

difíciles (por ejemplo, aviones para la aviofobia) o entornos de bar (para el trastorno relacionado con el alcohol). En comparación con la CBT habitual, la VRET puede tener la ventaja añadida de un mayor control sobre el ejercicio de la exposición y un sentido de mayor seguridad, al confrontar los estímulos fóbicos (63). Sin embargo, esta terapia sigue siendo inadecuadamente evaluada y no está disponible en general, lo cual en parte se debe a la necesidad de inversión en infraestructura y capacitación (64). Dada la creciente disponibilidad y accesibilidad de la tecnología de simulación, según se pone de manifiesto por la disponibilidad actual de videojuegos muy refinados e inmersores, la VRET puede convertirse en un auxiliar más adecuado, o posiblemente remplazo para la terapia de exposición habitual en determinados trastornos.

El capítulo más reciente en la revolución digital ha sido el incremento espectacular de las tecnologías móviles, que comprenden teléfonos inteligentes y aplicaciones asociadas. Ha ocurrido una tendencia paralela dentro de la telesalud mental, en la que las aplicaciones para salud mental han tenido un crecimiento notable. Entre otras metas, pretenden ayudar a la autovigilancia y a la aplicación muy dirigida de intervenciones terapéuticas. En comparación con otras formas de telesalud mental, una principal ventaja de la mTerapia es su portabilidad, que puede proporcionar datos sobre conductas, pensamientos y estrategias de adaptación en tiempo real, y ayudar a diseñar intervenciones muy específicas y contextualizadas. No obstante, las altas tasas de deserción y de fatiga del respondedor al parecer también son limitaciones serias de la mTerapia (52) y se necesita más evidencia en torno a su eficacia.

## CONCLUSIONES

Se ha estimado que hasta un 50% de todos los servicios de atención a la salud se realizarán en forma electrónica hacia el 2020 (65). La telesalud mental ha sido una parte integral del movimiento de la telemedicina y, dada la naturaleza de "manos desocupadas" de muchos servicios de salud mental y la menor necesidad de herramientas de tratamiento, como exploraciones físicas, pruebas de laboratorio y radioimágenes, puede considerarse que crecerá aún más rápido que otros campos de la medicina.

Sin embargo, hasta ahora el aumento de la telesalud mental en general ha superado la investigación científica, lo cual limita la capacidad para dar recomendaciones rigurosas, sobre todo cuando se está evaluando la sustitución de las plataformas en línea para el tratamiento habitual. No hay duda de que se necesitan estudios clínicos aleatorizados de tamaño y presentación adecuados, a fin de establecer la eficacia, la tolerabilidad y el cumplimiento del tratamiento de las intervenciones disponibles, así como evaluar algunas lamentablemente mal estudiadas, como la atención psicofarmacológica habilitada por internet.

Además, las inquietudes en torno a la confidencialidad de los datos de interacción, así como el cumplimiento de las regulaciones de información de salud, como la Ley de Portabilidad y Responsabilidad de Seguro de Salud de Estados Unidos, sigue siendo un obstáculo la adopción por los pacientes y el personal sanitario por igual y debieran priorizarse. Por último, es necesario evaluar y recomendar el reembolso por los aseguradores, en el caso de las intervenciones que han demostrado su eficacia e

inocuidad, sobre todo si las alternativas habituales son inaccesibles, demasiado costosas o insuficientes por sí solas.

## Bibliografía

1. Donker T, Petrie K, Proudfoot J et al. Smartphones for smarter delivery of mental health programs: a systematic review. *J Med Internet Res* 2013;15:e247.
2. Hedman E, Ljotsson B, Lindefors N. Cognitive behavior therapy via the Internet: a systematic review of applications, clinical efficacy and cost-effectiveness. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2012;12:745-64.
3. Stubbings DR, Rees CS, Roberts LD et al. Comparing in-person to videoconference-based cognitive behavioral therapy for mood and anxiety disorders: randomized controlled trial. *J Med Internet Res* 2013;15:e258.
4. Selmi PM, Klein MH, Greist JH et al. Computerized assisted cognitive-behavioral therapy for depression. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 51-6.
5. Lintvedt OK, Griffiths KM, Sørensen K et al. Evaluating the effectiveness and efficacy of unguided internet-based self-help intervention for the prevention of depression: a randomized controlled trial. *Clin Psychol Psychother* 2013;20:10-27.
6. de Graaf LE, Gerhards SA, Arntz A et al. One-year follow-up results of unsupported online computerized cognitive behavioural therapy for depression in primary care: a randomized trial. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2011;42:89-95.
7. Holländare F, Anthony SA, Randestad M et al. Two-year outcome of internet-based relapse prevention for partially remitted depression. *Behav Res Ther* 2013;51:719-22.
8. Knowles SE, Toms G, Sanders C et al. Qualitative meta-synthesis of user experience of computerised therapy for depression and anxiety. *PLoS One* 2014;9:e84323.
9. Andersson G, Titov N. Advantages and limitations of Internet-based interventions for common mental disorders. *World Psychiatry* 2014;13:4-11.
10. Andersson G, Cuijpers P, Carlbring P et al. Guided Internet-based vs. face-to-face cognitive behavior therapy for psychiatric and somatic disorders: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry* 2014;13:288-95.
11. Kessler D, Lewis G, Kaur S et al. Therapist-delivered internet psychotherapy for depression in primary care: a randomized controlled trial. *Lancet* 2009;374:628-34.
12. Storch EA, Caporino NE, Morgan JR et al. Preliminary investigation of web-camera delivered cognitive-behavioral therapy for youth with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 2011; 189:407-12.
13. So M, Yamaguchi S, Hashimoto S et al. Is computerised CBT really helpful for adult depression?: A meta-analytic re-evaluation of CCBT for adult depression in terms of clinical implementation and methodological validity. *BMC Psychiatry* 2013;13:113.
14. Vogel PA, Solem S, Hagen K et al. A pilot randomized controlled trial of videoconference-assisted treatment for obsessive-compulsive disorder. *Behav Res Ther* 2014;63C:162-8.
15. Khatri N, Marziali E, Tchernikov I et al. Comparing telehealth-based and clinic-based group cognitive behavioral therapy for adults with depression and anxiety: a pilot study. *Clin Interv Aging* 2014; 9:765-70.
16. Richardson T, Stallard P, Velleman S. Computerised cognitive behavioural therapy for the prevention and treatment of depression and anxiety in children and adolescents: a systematic review. *Clin Child Fam Psychol Rev* 2010;13:275-90.
17. Vigerland S, Ljotsson B, Gustafsson F et al. Attitudes towards the use of computerized cognitive behavior therapy (cCBT) with children and adolescents: a survey among Swedish mental health professionals. *Internet Interv* 2014;1:111-7.
18. Menga G, Ing S, Khan O et al. Fibromyalgia: can online cognitive behavioral therapy help? *Ochsner J* 2014;14:343-9.
19. Rooksby M, Elouafkaoui P, Humphris G et al. Internet-assisted delivery of cognitive behavioural therapy (CBT) for childhood anxiety: systematic review and meta-analysis. *J Anxiety Disord* 2014;29C:83-92.
20. Hedman E, Andersson E, Lindefors N et al. Cost-effectiveness and long-term effectiveness of internet-based cognitive behaviour therapy for severe health anxiety. *Psychol Med* 2013;43:363-74.
21. Krijn M, Emmelkamp PM, Olafsson RP et al. Virtual reality exposure therapy of anxiety disorders: a review. *Clin Psychol Rev* 2004;24:259-81.
22. Meyerbröcker K, Emmelkamp PM. Virtual reality exposure therapy in anxiety disorders: a systematic review of process-and-outcome studies. *Depress Anxiety* 2010;27:933-44.
23. Powers MB, Emmelkamp PM. Virtual reality exposure therapy for anxiety disorders: a meta-analysis. *J Anxiety Disord* 2008;22: 561-9.
24. Price M, Mehta N, Tone EB et al. Does engagement with exposure yield better outcomes? Components of presence as a predictor of treatment response for virtual reality exposure therapy for social phobia. *J Anxiety Disord* 2011;25:763-70.
25. Anderson PL, Zimand E, Hodges LF et al. Cognitive behavioral therapy for public-speaking anxiety using virtual reality for exposure. *Depress Anxiety* 2005;22:156-8.
26. Safir MP, Wallach HS, Bar-Zvi M. Virtual reality cognitive-behavior therapy for public speaking anxiety: one-year follow-up. *Behav Modif* 2012;36:235-46.
27. Vincelli F, Anolli L, Bouchard S. Experiential cognitive therapy in the treatment of panic disorders with agoraphobia: a controlled study. *Cyberpsychol Behav* 2003;6:321-8.
28. Botella C, Villa H, Garcia-Palacios A et al. Clinically significant virtual environments for the treatment of panic disorder and agoraphobia. *Cyberpsychol Behav* 2004;7:527-35.
29. Castro W, Sanchez M, Gonzalez C et al. Cognitive-behavioral treatment and antidepressants combined with virtual reality exposure for patients with chronic agoraphobia. *Int J Clin Health Psychol* 2014;14:9-17.
30. Botella C, Banos R, Villa H et al. Virtual reality in the treatment of claustrophobic fear: a controlled, multiple-baseline design. *Behav Ther* 2000;31:583-95.
31. Malbos E, Mestre DR, Note ID et al. Virtual reality and claustrophobia: multiple components therapy involving game editor virtual environments exposure. *Cyberpsychol Behav* 2008;11:695-7.
32. Rothbaum B, Hodges L, Smith S. A controlled study of virtual reality exposure therapy for fear of flying. *J Consult Clin Psychol* 2000;68:1020-6.
33. Rothbaum BO, Page A, Zimand E et al. Virtual reality exposure therapy and standard therapy in the treatment of fear of flying. *Behav Ther* 2006;37:80-90.
34. Rothbaum BO, Hodges L. The use of virtual reality exposure in the treatment of anxiety disorders. *Behav Modif* 1999;23:507-25.
35. Emmelkamp PMG, Krijn M, Hulsbosch AM. Virtual reality treatment versus exposure in vivo: a comparative evaluation in acrophobia. *Behav Res Ther* 2002;40:509-16.
36. Rothbaum BO, Hodges L, Alarcon R. Virtual reality exposure therapy for PTSD Vietnam veterans: a case study. *J Trauma Stress* 1999;12:263-71.
37. Rothbaum BO, Hodges L, Ready D. Virtual reality exposure therapy for Vietnam veterans with post-traumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 2001;62:617-22.
38. Difede J, Hoffman H. Virtual reality exposure therapy for World Trade Center post-traumatic stress disorder: a case report. *Cyberpsychol Behav* 2002;5:529-35.

39. Banos R, Guillen V, Quero S et al. A virtual reality system for the treatment of stress-related disorders: a preliminary analysis of efficacy compared to a standard cognitive behavioral program. *Int J Hum Comput Stud* 2011;69:602-13.
40. Bloch F, Rigaud A, Kemoun G. Virtual reality exposure therapy in posttraumatic stress disorder: a brief review to open new opportunities for post-fall syndrome in elderly subjects. *Eur Geriatr Med* 2013;4:427-30.
41. Kim K, Kim CH, Kim SY et al. Virtual reality for obsessive-compulsive disorder: past and the future. *Psychiatry Investig* 2009;6:115-21.
42. Kuntze M, Stoemer R, Mager R et al. Immersive virtual environments in cue exposure. *Cyberpsychol Behav* 2001;4:497-501.
43. Garcia-Rodriguez O, Pericot-Valverde I, Gutierrez J et al. Validation of smoking-related virtual environments for cue exposure therapy. *Addict Behav* 2012;37:703-8.
44. Marco JH, Perpiñana C, Botella C. Effectiveness of cognitive behavioral therapy supported by virtual reality in the treatment of body image in eating disorders: one year follow-up. *Psychiatry Res* 2013;209:619-25.
45. Park KM, Ku J, Choi SH et al. A virtual reality application in role-plays of social skills training for schizophrenia: a randomized, controlled trial. *Psychiatry Res* 2011;189:166-72.
46. Landau E. Smartphone apps become 'surrogate therapists'. *CNN Research*, September 2012.
47. Torous J, Friedman R, Keshavan M. Smartphone ownership and interest in mobile applications to monitor symptoms of mental health conditions. *JMIR Mhealth Uhealth* 2014;2:e2.
48. Chan S, Torous J, Hinton L et al. Mobile tele-mental health: increasing applications and a move to hybrid models of care. *Healthcare* 2014;2:220-33.
49. Deslich S, Stec B, Tomblin S et al. Telepsychiatry in the 21st century: transforming healthcare with technology. *Perspect Health Inf Manag* 2013;10:1f.
50. Depp CA, Mausbach B, Granholm E et al. Mobile interventions for severe mental illness: design and preliminary data from three approaches. *J Nerv Ment Dis* 2010;198:715-21.
51. Hilty DM, Ferrer DC, Parish MB et al. The effectiveness of tele-mental health: a 2013 review. *Telemed J E Health* 2013;19:444-54.
52. Reid SC, Kauer SD, Dudgeon P et al. A mobile phone program to track young people's experiences of mood, stress and coping. Development and testing of the mobiletype program. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2009;44:501-7.
53. Kauer SD, Reid SC, Crooke AHD et al. Self-monitoring using mobile phones in the early stages of adolescent depression: randomized controlled trial. *J Med Internet Res* 2012;14:e67.
54. Morris ME, Kathawala Q, Leen TK et al. Mobile therapy: case study evaluations of a cell phone application for emotional self-awareness. *J Med Internet Res* 2010;12:e10.
55. Lappalainen P, Kaipainen K, Lappalainen R et al. Feasibility of a personal health technology-based psychological intervention for men with stress and mood problems: randomized controlled pilot trial. *JMIR Research Protoc* 2013;2:e1.
56. Watts S, Mackenzie A, Thomas C et al. CBT for depression: a pilot RCT comparing mobile phone vs. computer. *BMC Psychiatry* 2013;13:49.
57. Dagöo J, Asplund RP, Bsenko HA et al. Cognitive behavior therapy versus interpersonal psychotherapy for social anxiety disorder delivered via smartphone and computer: a randomized controlled trial. *J Anxiety Disord* 2014;28:410-7.
58. Klasnja P, Pratt W. Healthcare in the pocket: mapping the space of mobile-phone health interventions. *J Biomed Inform* 2012;45:184-98.
59. Agyapong VI, Ahern S, McLoughlin DM et al. Supportive text messaging for depression and comorbid alcohol use disorder: single-blind randomised trial. *J Affect Disord* 2012;141:168-76.
60. Marasinghe RB, Edirippulige S, Kavanagh D et al. Original article of mobile phone-based psychotherapy in Q Effect suicide prevention: a randomized controlled trial in Sri Lanka. *J Telemed Telecare* 2012;18:151-5.
61. Gega L, Smith J, Reynolds S. Cognitive behaviour therapy (CBT) for depression by computer vs. therapist: patient experiences and therapeutic processes. *Psychother Res* 2013;23:218-31.
62. Gerhards SA, Abma TA, Arntz A et al. Improving adherence and effectiveness of computerised cognitive behavioural therapy without support for depression: a qualitative study on patient experiences. *J Affect Disord* 2011;129:117-25.
63. Malbos E, Rapee RM, Kavakli M. A controlled study of agoraphobia and the independent effect of virtual reality exposure therapy. *Aust N Z J Psychiatry* 2013;47:160-8.
64. Wald J, Taylor S. Preliminary research on the efficacy of virtual reality exposure therapy to treat driving phobia. *Cyberpsychol Behav* 2003;6:459-65.
65. Weinstein RS, Lopez AM, Joseph BA et al. Telemedicine, telehealth, and mobile health applications that work: opportunities and barriers. *Am J Med* 2014;127:183-7.

DOI 10.1002/wps.20218

# Hacia una nueva definición de la salud mental

SILVANA GALDERISI<sup>1</sup>, ANDREAS HEINZ<sup>2</sup>, MARIANNE KASTRUP<sup>3</sup>, JULIAN BEEZHOLD<sup>4</sup>, NORMAN SARTORIUS<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, University of Naples SUN, Naples, Italy; <sup>2</sup>Department of Psychiatry and Psychotherapy, Charité-University Medicine Berlin, Berlin, Germany; <sup>3</sup>Competence Center for Transcultural Psychiatry, Psychiatric Center Ballerup, Hellerup, Denmark; <sup>4</sup>Hellesdon Hospital and Norwich Medical School, University of East Anglia, Norwich, UK; <sup>5</sup>Association for the Improvement of Mental Health Programmes, Geneva, Switzerland

Según la Organización Mundial de la Salud (WHO), la salud mental es un estado de bienestar en el cual el individuo es consciente de sus propias capacidades, puede afrontar las tensiones normales de la vida, puede trabajar de forma productiva y fructífera y es capaz de hacer una contribución a su sociedad" (1).

Esta definición, aunque representa un avance considerable al alejarse de la concepción de la salud mental como un estado de ausencia de enfermedad mental, plantea varias inquietudes y se presta a posibles malentendidos cuando identifica sentimientos positivos y funcionamiento positivo como factores claves para la salud mental.

De hecho, por lo que respecta al bienestar como un aspecto clave en la salud mental, es difícil reconciliarlo con muchas situaciones difíciles en la vida en las cuales el bienestar puede incluso no ser saludable: la mayoría de las personas consideraría como no saludable desde el punto de vista mental a un individuo que experimenta un estado de bienestar mientras mata a varias personas durante una acción de guerra y consideraría como sana a una persona que se siente desesperada después de habersele despedido de su trabajo en una situación en la cual las oportunidades de trabajo son escasas.

Las personas con salud mental satisfactoria a menudo están tristes, no se sienten bien, se sienten enojadas y desdichadas, y esto es parte de una vida plena de un ser humano. A pesar de esto, la salud mental a menudo se ha conceptualizado como un afecto puramente positivo, caracterizado por sentimientos de felicidad y sentido de dominio del entorno (2-4).

Los conceptos utilizados en varios artículos sobre la salud mental comprenden aspectos clave de la definición de la WHO, es decir, emociones positivas y funcionamiento positivo. Keyes (5,6) identifica tres componentes de la salud mental: bienestar emocional, bienestar psicológico y bienestar social. El bienestar emocional comprende felicidad, interés en la vida y satisfacción; el bienestar psicológico comprende el gustar de casi todas las partes de la propia personalidad, el hacer frente con eficiencia a las responsabilidades cotidianas, el tener relaciones satisfactorias con otros y el estar satisfecho con la propia vida; el bienestar social se refiere a un funcionamiento positivo e implica tener algo para contribuir a la sociedad (contribución social), sentirte parte de una comunidad (integración social), creer que esa sociedad se está convirtiendo en un mejor lugar para todas las personas (realización social) y que la forma en que funciona la sociedad es congruente para ellos (coherencia social).

Sin embargo, tal perspectiva de la salud mental, influenciada por tradiciones hedónicas y eudaimónicas, que defienden las emociones positivas y la excelencia en el funcionamiento, res-

pectivamente (7), conlleva el riesgo de excluir a la mayoría de los adolescentes, muchos de los cuales son un poco tímidos, a los que luchan contra la injusticia y las desigualdades percibidas o que se sienten desalentados por hacerlo después de años de esfuerzos inútiles, así como migrantes y minorías que experimentan rechazo y discriminación.

El concepto del funcionamiento positivo también se traduce según varias definiciones y teorías en torno a la salud mental en la capacidad para trabajar en forma productiva (1,8), y muchas conducen a la conclusión errónea de que un individuo en una edad o en una condición física que le impide trabajar en forma productiva, por definición, no tiene una buena salud mental. Trabajar en forma productiva y fructífera no suele ser posible por motivos contextuales (por ejemplo, para migrantes o personas discriminadas), lo que puede impedir que las personas contribuyan a su sociedad.

Jahoda (9) subdividió la salud mental en tres dominios: autorrealización, por cuanto los individuos pueden aprovechar plenamente su potencial; sentido de dominio del entorno; y sentido de autonomía, es decir, la capacidad para identificar, afrontar y resolver problemas. Murphy (10) adujo que estas ideas estaban impregnadas de valores culturales considerados importantes por los norteamericanos. Sin embargo, aun para una persona norteamericana, es difícil imaginar, por ejemplo, que un ser humano mentalmente sano en manos de terroristas, bajo la amenaza de ser decapitado, pueda experimentar un sentido de felicidad y dominio del entorno.

La definición de salud mental claramente está influida por la cultura que la define. Sin embargo, como también lo preconiza Vaillant (11), el sentido común debe prevalecer y se podría identificar determinados elementos que tienen importancia universal para la salud mental. Por ejemplo, pese a diferencias culturales en los hábitos alimentarios, es general el reconocimiento de la importancia de las vitaminas y los grupos alimentarios básicos.

## HACIA UNA NUEVA DEFINICIÓN DE LA SALUD MENTAL

Conscientes del hecho de que las diferencias entre los países en valores, culturas y antecedentes sociales pueden dificultar el logro de un consenso general sobre el concepto de la salud mental, tratamos de elaborar una definición inclusiva, evitando en la medida de lo posible, afirmaciones restrictivas y vinculadas a la cultura.

El concepto de que la salud mental no es solo la ausencia de enfermedad mental (1,8) se aprobó de manera unánime, en tanto que la equivalencia entre salud mental y bienestar/funciona-

miento no lo fue, y se bosquejó una definición que dejaba espacio para diversos estados emocionales y para el "funcionamiento imperfecto".

Aquí se informa la definición propuesta:

*La salud mental es un estado dinámico de equilibrio interno que permite a los individuos utilizar sus capacidades en armonía con valores generales y de la sociedad. Las habilidades cognitivas y sociales básicas; la capacidad para reconocer, expresar y modular las propias emociones, así como comprender a otros; la flexibilidad y la capacidad para hacer frente a los sucesos vitales adversos y funcionar en los roles sociales; y la relación armoniosa entre el cuerpo y la mente, representan componentes importantes de la salud mental que contribuyen, en grados variables, al estado de equilibrio interno.*

Añadir una nota que explica lo que se quiere decir en la definición por la expresión "valores generales" se considera necesario, en vista de la utilización engañosa de esta expresión en determinadas circunstancias políticas y sociales. Los valores a los que hacemos alusión son: respeto y cuidado de sí mismo y de otros seres vivientes; reconocimiento de la conectividad entre las personas; respeto al medio ambiente; respeto a la propia libertad y la de otros.

El concepto de "estado *dinámico* de equilibrio interno" quiere decir que refleja el hecho de que diferentes épocas de la vida precisan cambios en el equilibrio alcanzado; las crisis del adolescente, el matrimonio, el convertirse en padre o la jubilación, son buenos ejemplos de épocas de la vida que precisan una búsqueda activa de un nuevo equilibrio mental. Este concepto también incorpora y reconoce la realidad de que las personas mentalmente sanas pueden experimentar emociones humanas apropiadas —tales como temor, ira, tristeza y aflicción— en tanto que al mismo tiempo poseen suficiente resistencia a la adversidad para restablecer oportunamente el estado dinámico de equilibrio interno.

Todos los componentes propuestos en la definición representan aspectos importantes, pero no indispensables de la salud mental; por cierto, pueden contribuir en grado variable al estado de equilibrio, de manera que las funciones plenamente desarrolladas pueden contrarrestar una alteración en otro aspecto del funcionamiento mental. Por ejemplo, una persona muy comprensiva, muy interesada en compartir mutuamente, puede compensar un grado moderado de alteración cognitiva y aun así encontrar un equilibrio satisfactorio y cumplir sus metas en la vida.

Los principales motivos subyacentes a la elección de los componentes incluidos en la definición se describen a partir de aquí.

Las habilidades cognitivas y sociales básicas se consideran como un componente importante de la salud mental, en vista de su impacto en todos los aspectos de la vida cotidiana (12-15). Las habilidades cognitivas comprenden la capacidad para prestar atención, recordar y organizar información, resolver problemas y tomar decisiones; las habilidades sociales implican la capacidad de utilizar el propio repertorio de capacidades verbales y no verbales para comunicarse e interactuar con otros. Todas estas capacidades son interdependientes y permiten a las personas funcionar en su entorno. La alusión al nivel "básico" de estas capacidades es para aclarar que grados leves de altera-

ción son compatibles con la salud mental, en tanto que grados moderados a graves de alteración, sobre todo si no están compensados por otros aspectos, pueden precisar el apoyo de otros miembros de la sociedad y de una serie de incentivos sociales, como las oportunidades de trabajo facilitadas, los beneficios económicos o los programas de capacitación ad hoc.

La regulación emocional, es decir, la capacidad para reconocer, expresar y modular las propias emociones, también se considera como un componente de la salud mental (16). Se ha propuesto como un mediador del ajuste al estrés (17,18) y se ha observado en estudios clínicos y de neuroimágenes un vínculo entre la regulación emocional inadecuada o ineficaz y la depresión (19-22). Diversas opciones de respuesta emocional modulada, que pueden utilizarse de manera flexible, contribuyen a la salud mental de un individuo y la alexitimia (es decir, una incapacidad para identificar y expresar las propias emociones) es un factor de riesgo para los trastornos mentales y físicos (23,24).

La empatía, es decir, la capacidad para experimentar y comprender lo que los demás sienten, sin confundirse entre uno mismo y los demás, permite a los individuos comunicarse e interactuar en formas eficaces y prever acciones, intenciones y sentimientos de otros (25). La ausencia de empatía no sólo es un factor de riesgo para la violencia y una característica del trastorno de la personalidad antisocial, sino también altera las interacciones sociales en todos los niveles.

La flexibilidad y la capacidad para hacer frente a sucesos adversos también se consideraron importantes para el mantenimiento de la salud mental. La flexibilidad designa la capacidad para revisar un curso de acción ante dificultades u obstáculos imprevistos, modificar las propias ideas en vista de los nuevos indicios y adaptarse a cambios que puedan precisar diferentes épocas de la vida o situaciones contingentes. La falta de flexibilidad puede dar lugar a gran ansiedad para una persona que experimenta cambios vitales bruscos o importantes, y es un aspecto relevante de varios trastornos psiquiátricos, como el trastorno por personalidad obsesiva o el trastorno delirante (26).

La capacidad básica para funcionar en roles sociales y participar en interacciones sociales significativas es un aspecto importante de la salud mental y contribuye sobre todo a la resistencia a la ansiedad; sin embargo, la exclusión social y la estigmatización a menudo alteran la participación social, de manera que cualquier definición de salud mental que haga alusión a este aspecto, tiene que evitar "culpar a la víctima" y analizar cuidadosamente patrones sociales de estigmatización, discriminación y exclusión que alteren la participación (27).

La inclusión de una relación armoniosa entre el cuerpo y la mente está basada en el concepto de que la mente, el cerebro, el organismo y el medio ambiente están muy interconectados y la experiencia global de estar en el mundo no se puede separar de la forma en la cual el propio cuerpo se siente en su medio ambiente (28). Las alteraciones de esta interacción pueden originar experiencias psicóticas, trastornos de la conducta alimentaria, autodaño, trastorno dismórfico del cuerpo o una salud física deficiente.

## CONCLUSIONES

La definición de salud mental bosquejada en este artículo tiene como propósito superar las perspectivas basadas en nor-

mas ideales o tradiciones teóricas hedónicas y eudaimónicas, a favor de un enfoque inclusivo, lo más libre posible de afirmaciones restrictivas y vinculadas a la cultura y lo más cercana posible a la experiencia vital humana, que a veces es dichosa y en otras ocasiones triste, o bien ocasiona disgustos o temores; a veces satisfactoria y en otras ocasiones, difícil o insatisfactoria.

La definición propuesta también es compatible con la perspectiva del movimiento de restablecimiento, en el cual, el restablecimiento después de una enfermedad, se considera como un proceso dirigido a alcanzar una vida plena y valiosa basándose en las funciones no afectadas por la enfermedad, pese al hecho de que otras funciones se hayan alterado (29).

## Agradecimiento

Este artículo fue elaborado como parte de las actividades del Comité sobre Problemas Éticos de la Asociación Psiquiátrica Europea.

## Bibliografía

1. World Health Organization. Promoting mental health: concepts, emerging evidence, practice (Summary Report). Geneva: World Health Organization, 2004.
2. Waterman AS. Two conceptions of happiness: contrasts of personal expressiveness (eudaimonia) and hedonic enjoyment. *J Pers Soc Psychol* 1993;64:678-91.
3. Diener E, Suh EM, Lucas R et al. Subjective well-being: three decades of progress. *Psychol Bull* 1999;125:76-302.
4. Lamers SMA, Westerhof GJ, Bohlmeijer ET et al. Evaluating the psychometric properties of the Mental Health Continuum-Short Form (MHC-SF). *J Clin Psychol* 2011;67:99-110.
5. Keyes CL. Mental health in adolescence: is America's youth flourishing? *Am J Orthopsychiatry* 2006;76:395-402.
6. Keyes CLM. Mental health as a complete state: how the salutogenic perspective completes the picture. In: Bauer GF, Hämmig O (eds). *Bridging occupational, organizational and public health*. Dordrecht: Springer, 2014:179-92.
7. Deci EL, Ryan RM. Hedonia, eudaimonia, and well-being: an introduction. *J Happiness Stud* 2008;9:1-11.
8. U.S. Department of Health and Human Services. *Mental health: a report of the Surgeon General*. Rockville: U.S. Public Health Service, 1999.
9. Jahoda M. *Current concepts of positive mental health*. New York: Basic Books, 1958.
10. Murphy HBM. The meaning of symptom check-list scores in mental health surveys: a testing of multiple hypotheses. *Soc Sci Med* 1978;12:67-75.
11. Vaillant GE. Positive mental health: is there a cross-cultural definition? *World Psychiatry* 2012;11:93-9.
12. Artero S, Touchon J, Ritchie K. Disability and mild cognitive impairment: a longitudinal population-based study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16:1092-7.
13. Gigi K, Werbeloff N, Goldberg S et al. Borderline intellectual functioning is associated with poor social functioning, increased rates of psychiatric diagnosis and drug use – A cross sectional population based study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24:1793-7.
14. Moritz DJ, Kasl SV, Berkman LF. Cognitive functioning and the incidence of limitations in activities of daily living in an elderly community sample. *Am J Epidemiol* 1995;141:41-9.
15. Warren EJ, Grek A, Conn D et al. A correlation between cognitive performance and daily functioning in elderly people. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1989;2:96-100.
16. Gross JJ, Muñoz RF. Emotion regulation and mental health. *Clin Psychol Sci Pract* 1995;2:151-64.
17. McCarthy CJ, Lambert RG, Moller NP. Preventive resources and emotion regulation expectancies as mediators between attachment and college students' stress outcomes. *Int J Stress Manag* 2006;13:1-22.
18. Schwartz D, Proctor LJ. Community violence exposure and children's social adjustment in the school peer group: the mediating roles of emotion regulation and social cognition. *J Consult Clin Psychol* 2000;68:670-83.
19. Barlow DH, Allen LB, Choate ML. Toward a unified treatment for emotional disorders. *Behav Ther* 2004;35:205-30.
20. Campbell-Sills L, Barlow DH, Brown TA et al. Acceptability and suppression of negative emotion in anxiety and mood disorders. *Emotion* 2006;6:587-95.
21. Araragi N, Lesch K. Serotonin (5-HT) in the regulation of depression-related emotionality: insight from 5-HT transporter and tryptophan hydroxylase-2 knockout mouse models. *Curr Drug Targ* 2013;14:549-70.
22. Kennedy SE, Koeppe RA, Young EA et al. Dysregulation of endogenous opioid emotion regulation circuitry in major depression in women. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:1199-208.
23. Helters KF, Mente A. Alexithymia and health behaviors in healthy male volunteers. *J Psychosom Res* 1999;47:635-45.
24. Kauhanen J, Kaplan GA, Cohen RD et al. Alexithymia and risk of death in middle-aged men. *J Psychosom Res* 1996;41:541-9.
25. Decety J, Smith KE, Norman GJ et al. A social neuroscience perspective on clinical empathy. *World Psychiatry* 2014;13:233-7.
26. Klanker M, Feenstra M, Denys D. Dopaminergic control of cognitive flexibility in humans and animals. *Front Neurosci* 2013;7:1-23.
27. Heinz A, Kluge U. Anthropological and evolutionary concepts of mental disorders. *J Speculative Philosophy* 2011;24:292-307.
28. Fuchs T, Schlimme JE. Embodiment and psychopathology: a phenomenological perspective. *Curr Opin Psychiatry* 2009;22:570-5.
29. Slade M, Amering M, Farkas M et al. Uses and abuses of recovery: implementing recovery-oriented practices in mental health systems. *World Psychiatry* 2014;13:12-20.

DOI 10.1002/wps.20231

# El modelo alternativo del DSM-5 para los trastornos de la personalidad

JOHN M. OLDHAM

*Menninger Clinic, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA*

Durante siglos se han observado diferencias en tipos y estilos de personalidad. Asimismo, por mucho tiempo se ha debatido lo que contribuye a estas diferencias: lo que hace única la personalidad de un individuo. Ya desde los días de Hipócrates se reconocía que debe haber correlaciones entre los patrones de conducta y las características biológicas humanas y se consideraba que los tipos y estilos de personalidad como melancólico, flemático y sanguíneo, se correlacionaban con diferentes concentraciones de "humores corporales" como bilis, flema y sangre. Estos principios han resistido la prueba del tiempo, pero hoy día nos hemos desplazado de la teoría a la ciencia y hablamos de concentraciones de neurotransmisores como la dopamina, la serotonina y la noradrenalina, que se correlacionan con diferentes tipos y estilos de personalidad, y reconocemos que la personalidad de un determinado individuo surge de por lo menos dos fuentes: temperamento (el componente genético "programado") y el carácter (los efectos formadores y moldeadores de la experiencia—sea sana o perturbada— durante el desarrollo temprano, sobre todo los procesos de apego en la infancia).

Aunque se han logrado grandes avances, sigue siendo difícil llegar a un consenso amplio sobre la mejor manera de clasificar los diferentes tipos de personalidad y distinguir el rango de lo normal y los diversos tipos de personalidad de lo que llamamos trastornos de la personalidad. Una característica central de este debate ha sido la conveniencia de utilizar un sistema dimensional, o bien, uno categórico. El modelo de cinco factores se ha estudiado ampliamente en la investigación de rasgos analíticos de factores en psicología y se ha previsto ampliamente como un sistema dimensional válido para captar las variaciones principales en los estilos de personalidad (1). Sin embargo, este modelo se derivó principalmente de estudios de poblaciones normales y no ha sido fácilmente aplicable a poblaciones de pacientes.

El DSM adoptó un sistema categórico más compatible con los sistemas de clasificación de la enfermedad utilizados en el mundo de la medicina. En su tercera edición, publicada en 1980, se establecieron criterios diagnósticos que definían una serie de 11 trastornos de la personalidad y se ubicaron en el segundo "eje" (Eje II) del sistema multiaxial introducido en esa edición del manual (2). Las ediciones siguientes del DSM redujeron el número de trastornos de la personalidad a 10 y establecieron un formato polítético uniforme para los criterios diagnósticos de cada trastorno, precisando la presentación de un número designado de criterios para establecer un diagnóstico (por ejemplo, 5 de 9 criterios eran necesarios para el diagnóstico del trastorno límite de la personalidad). Los trastornos de la personalidad en el DSM-IV están organizados en lo que llamo un "sistema categórico de tono dimensional",

reflejado en tres agrupamientos "conglomerados": Conglomerado A ("raro-excéntrico"), Conglomerado B ("dramático-emocional") y Conglomerado C ("ansioso-temeroso") (3).

El sistema categórico del DSM definido por criterios se ha utilizado ampliamente en todo el mundo y ha servido de estímulo para la investigación. No obstante, se ha identificado una serie de problemas y desventajas de este enfoque (4,5). Para la mayor parte de los trastornos de la personalidad, el número de criterios o umbrales necesarios para establecer el diagnóstico fue arbitrario y sin embargo el enfoque categórico da la impresión de que el trastorno o está presente o no lo está, en vez de que un patrón de síntoma y rasgo pueda variar en un gradiente de gravedad. Por otra parte, la naturaleza polítética de la serie de criterios implica una heterogeneidad considerable dentro de los diagnósticos. Por ejemplo, existen 256 formas de configurar cinco de nueve criterios para el diagnóstico del trastorno límite de la personalidad (5) y dos pacientes podrían recibir este diagnóstico pero compartir solo un criterio.

El trabajo en el DSM-5 comenzó hace más o menos una década y en una monografía inicial intitulada "Un programa de investigación para el DSM-V" se observó que "profesionales clínicos e investigadores bien informados han señalado que la variación en los síntomas psiquiátricos se representa mejor por dimensiones que por una serie de categorías, sobre todo en el campo de los rasgos de la personalidad". (6, p.12). Una vez designado el Grupo de Trabajo para la Personalidad y Trastornos de la Personalidad, se encargó de analizar la literatura y explorar la posibilidad de implementar un enfoque dimensional en la clasificación de los trastornos de la personalidad.

Se desarrolló un borrador inicial de un modelo prototipo y se publicó en la página web del DSM-5 en 2010, junto con todos los cambios propuestos que se consideraban para el DSM-5. Después de las sugerencias extensas de las respuestas por escrito, de las audiencias profesionales y de la propia comisión para el DSM-5, se decidió que el modelo prototipo no sería operable. Luego se desarrolló un modelo "híbrido" basado en criterios y se publicó en 2011, seguido de una versión final publicada en 2012. Este modelo se estudió en los estudios de campo del DSM-5. El nuevo modelo para el trastorno límite de la personalidad, por ejemplo, demostró una fiabilidad de prueba y repetición de prueba satisfactoria (7) y se juzgó que era preferible al modelo DSM-IV implementado por los profesionales clínicos en el ejercicio clínico sistemático y en los centros académicos que participaban en estudios de campo. Se obtuvieron datos (y más tarde se publicaron) de un grupo independiente de profesionales que mostraron resultados similares (8).

El nuevo modelo para los trastornos de la personalidad se presentó a toda la Comisión del DSM-5, integrada por el presi-

dente general y el co-presidente de la Comisión del DSM-5, junto con presidentes de todos los Grupos de Trabajo del DSM-5, y se aprobó de manera contundente y unánime. Sin embargo, varios comités científicos y clínicos que la American Psychiatric Association (APA) que se habían establecido para analizar todos los cambios propuestos en el Manual Diagnóstico consideraron que no había suficiente evidencia hasta el momento para validar el nuevo modelo de trastorno de la personalidad propuesto y establecer su utilidad clínica. El Consejo de Administración de la APA votó luego por mantener el sistema diagnóstico para los trastornos de la personalidad del DSM-IV prácticamente sin cambio, en la primera sección del DSM-5 e incluir el nuevo modelo propuesto como un "modelo alternativo del DSM-5 para los trastornos de la personalidad" en la Sección III del DSM-5, la sección referida como "Medidas y modelos emergentes" (9). Aunque este resultado fue una decepción para el Grupo de Trabajo, es alentador que se incluya el nuevo modelo en el DSM-5 como un "modelo alternativo", y por tanto "oficialmente" permite su utilización por aquellos que estén interesados, y que estimule la investigación basándose en el mismo (véase 5,10,11).

En el modelo alternativo, los criterios esenciales para definir cualquier trastorno de la personalidad son: a) alteración moderada o mayor en el funcionamiento de la personalidad y b) la existencia de rasgos patológicos de la personalidad. Se proporciona una escala "a nivel de funcionamiento", y datos de sensibilidad y especificidad respaldaron la designación de "alteración moderada" como el umbral apropiado para indicar la presentación de un trastorno de la personalidad (12). Como se definió en el modelo alternativo, el funcionamiento de la personalidad consiste en el grado en el cual hay un sentido íntegro de sí mismo (lo que implica una identidad clara, coherente y con autodirección efectiva) y un funcionamiento interpersonal (que refleja una capacidad satisfactoria para la empatía y para la intimidad madura y mutuamente reconfortante con otras personas). Los rasgos patológicos de la personalidad se organizan en cinco dominios de rasgo (afectividad negativa, desapego, antagonismo, desinhibición y psicoticismo), cada uno de los cuales es detallado además por una serie de facetas de rasgo que reflejan aspectos del propio dominio. Se ha demostrado que este sistema de rasgo se correlaciona bien con el modelo de cinco factores (13).

Una tarea asumida por el Grupo de Trabajo fue analizar la literatura y evaluar la fortaleza de los datos publicados que respaldan la validez de concepto de cada trastorno de la personalidad del DSM-IV, de un modo similar al proceso que se lleva a cabo en la elaboración del propio DSM-IV, que conduce a la eliminación del trastorno de la personalidad pasivo-agresivo del Manual Diagnóstico como un trastorno definido, reconceptuándolo como un rasgo presente en muchos trastornos diferentes del Eje I y el Eje II. El resultado de estos análisis fue reducir el número designado de trastornos de la personalidad a seis (antisocial, evasivo, limítrofe, narcisista, obsesivo-compulsivo y esquizotípico) y especificar la naturaleza o la mayor alteración en el funcionamiento de la personalidad, así como detallar los dominios del rasgo de personalidad patológica y las facetas de rasgo que caracterizan a cada trastorno.

Además, se estableció un nuevo diagnóstico llamado Rasgo de Trastorno de la Personalidad Especificado, que reemplaza al Trastorno de la Personalidad No Especificado en el DSM-IV.

Este diagnóstico ahora se puede utilizar como algo más que sólo un diagnóstico "de exclusión" —indica que un paciente que cumple los criterios generales para un trastorno de la personalidad, no reúne los requisitos para alguno de los seis trastornos de la personalidad asignados, y tiene un perfil de rasgo patológico que se puede representar en forma individual (que puede captar los rasgos paranoide, esquizoide, histriónico y dependiente, si están presentes, además de cualquier otra faceta de rasgo aplicable).

En general, cada vez hay un mayor interés en este modelo alternativo. La experiencia clínica y la investigación adicional ayudan a evaluar la validez, la fiabilidad y la utilidad clínica, y si podrían o no considerarse cambios adicionales en revisiones futuras del manual diagnóstico. Un modelo interesante que se está proponiendo para la ICD-11, es decir, utilizar un solo término diagnóstico de Trastorno de la Personalidad calificado en cuatro niveles de disfunción de la personalidad: "dificultad de la personalidad" (un código "Z" que implica que no existe ningún trastorno formal) y trastorno de la personalidad leve, moderado y grave (14). Esta propuesta es un poco análoga al diagnóstico del DSM-5 Trastorno de la Personalidad con Rasgo Especificado.

Una crítica del modelo alternativo, expresada por varios expertos en el campo del trastorno de la personalidad, aduce que el nuevo modelo es demasiado complicado y que los profesionales clínicos no lo utilizarán (15). Sin embargo, según se describió antes, los profesionales clínicos informaron favorablemente sobre su utilidad clínica y su utilización para la planificación del tratamiento y la comunicación con colegas, pacientes y familias. Asimismo, una prueba justa de complejidad es comparar todos los diagnósticos de trastorno de la personalidad del DSM-IV con todos los del nuevo modelo. De hecho, el número de criterios necesarios para cubrir todos los diagnósticos en el mismo modelo se ha reducido un 43% en comparación con el DSM-IV. Cualquiera de las versiones se puede utilizar en forma prototípica, como es común en el ejercicio clínico, de manera que el patrón diagnóstico más prominente, como trastorno límite de la personalidad, exigirá la máxima prioridad en la planificación del tratamiento, con la opción de explorar características patológicas adicionales que sean adecuadas.

## Bibliografía

1. Costa PT Jr, Widiger TA (eds). Personality disorders and the five-factor model of personality, 2nd ed. Washington: American Psychological Association, 2002.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3rd ed. Washington: American Psychiatric Association, 1980.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. Washington: American Psychiatric Association, 1994.
4. Krueger RF, Hopwood CJ, Wright AGC et al. Challenges and strategies in helping the DSM become more dimensional and empirically based. *Curr Psychiatr Rep* 2014;16:515.
5. Skodol AE. Personality disorder classification: stuck in neutral, how to move forward? *Curr Psychiatr Rep* 2014;16:480.
6. Rounsaville BJ, Alarcon RD, Andrews G et al. Basic nomenclature issues for DSM-V. In: Kupfer DJ, First MB, Regier DE (eds). A research agenda for DSM-V. Washington: American Psychiatric Association, 2002:1-29.

7. Regier DA, Narrow WE, Clarke DE et al. DSM-5 field trials in the United States and Canada, part II: test-retest reliability of selected categorical diagnoses. *Am J Psychiatry* 2013;170:59-70.
  8. Morey LC, Skodol AE, Oldham JM. Clinician judgments of clinical utility: a comparison of DSM-IV-TR personality disorders and the alternative model for DSM-5 personality disorders. *J Abnorm Psychol* 2014;123:398-405.
  9. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 5th ed. Washington: American Psychiatric Association, 2013.
  10. Skodol AE, Bender DS, Oldham JM. An alternative model for personality disorders: DSM-5 section III and beyond. In: Oldham JM, Skodol AE, Bender DS (eds). *American Psychiatric Press textbook of personality disorders*, 2nd ed. Washington: American Psychiatric Publishing, Inc., 2014: 511-44.
  11. Krueger RF, Markon KE. The role of the DSM-5 personality trait model in moving toward a quantitative and empirically based approach to classifying personality and pathology. *Annu Rev Clin Psychol* 2014;10:477-501.
  12. Morey LC, Bender DS, Skodol AE. Validating the proposed Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition, severity indicator for personality disorder. *J Nerv Ment Dis* 2013; 201:729-35.
  13. Krueger RF, Hopwood CJ, Wright AGC et al. DSM-5 and the path toward empirically based and clinically useful conceptualization of personality and psychopathology. *Clin Psychol Sci Pract* 2014; 21:245-61.
  14. Tyrer P. The likely classification of borderline personality disorder in adolescents in ICD-11. In: Sharp C, Tackett JL (eds). *Handbook of borderline personality disorder in children and adolescents*. New York: Springer, 2014: 451-7.
  15. Shedler J, Beck A, Fonagy P et al. Personality disorders and DSM-5. *Am J Psychiatry* 2010;167:1026-8.
- DOI 10.1002/wps.20232

# El Manual Diagnóstico Psicodinámico - segunda edición (PDM-2)

VITTORIO LINGIARDI<sup>1</sup>, NANCY McWILLIAMS<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Dynamic and Clinical Psychology, Faculty of Medicine and Psychology, Sapienza University of Rome, Rome, Italy; <sup>2</sup>Graduate School of Applied and Professional Psychology, Rutgers University, Piscataway, NJ, USA

Durante décadas muchos profesionales clínicos, sobre todo terapeutas psicodinámicos y humanistas, se han resistido a pensar en sus pacientes en términos de diagnósticos categóricos. En la era actual, tienen que escoger entre "aceptar" renuente las designaciones diagnósticas del DSM, "negarlas" o crear alternativas más congruentes con las formulaciones dimensionales, inferenciales, contextuales, biopsicosociales diagnósticas características de los enfoques psicoanalítico y humanístico. El Manual Diagnóstico Psicodinámico (PDM) (1) refleja un esfuerzo por describir con detalle un diagnóstico psicodinámicamente orientado que cubra la brecha entre la complejidad clínica y la necesidad de validez empírica y metodológica. Ha estado fuertemente influido por un esfuerzo similar, el Procedimiento de Evaluación Shedler-Western (SWAP-200) (2,3), en el cual se ha basado ampliamente. La segunda edición del PDM (PDM-2) (4,5) será publicada en 2016 por Guilford Press.

La primera edición del PDM, dirigida por S. Greenspan, con ayuda de N. McWilliams y R. Wallerstein, representó los esfuerzos colaborativos de miembros de cinco organizaciones patrocinadoras: la American Psychoanalytic Association, la International Psychoanalytical Association, la Division of Psychoanalysis de la American Psychological Association, la American Academy of Psychoanalysis and Dynamics Psychiatry y el National Membership Committee on Psychoanalysis in Clinical Social Work. El PDM-2 estará patrocinado también por la International Association for Relational Psychoanalysis and Psychotherapy.

El PDM-1 tuvo cuatro secciones principales: Trastornos Mentales del Adulto; Síndromes de Salud Mental del Niño y el Adolescente; Trastornos del Lactante y la Infancia Temprana; y Fundamentos Conceptuales y Empíricos para un Sistema de Clasificación de los Trastornos de la Salud Mental de Base Psicodinámica. En forma esquemática, con excepción de la evaluación de los lactantes y preescolares (evaluados con un sistema multiaxial específico), a los profesionales clínicos se les alentó para que valorasen lo siguiente en todos los pacientes: nivel de organización de la personalidad y estilos o trastornos de la personalidad prevalecientes (Eje P); nivel de funcionamiento mental global (Eje M); síntomas y síndromes y la experiencia subjetiva que tiene de ellos el paciente (Eje S).

El PDM tenía como propósito promover la integración entre la comprensión nomotética y el conocimiento ideográfico que es útil para la formulación de casos individuales y la planificación del tratamiento ajustado al paciente. Al enfocarse en toda la gama del funcionamiento mental, aspiraba a complementar los esfuerzos del DSM y la ICD para clasificar los síntomas y los síndromes. En la Guía de Bolsillo de la Explora-

ción Diagnóstica del DSM-5 (6), Nussbaum señala: "La ICD-10 se enfoca en salud pública, en tanto que el PDM se enfoca en la salud psicológica y la ansiedad de una persona específica. Varios grupos psicoanalíticos se reunieron para crear el PDM como una contraparte a los sistemas descriptivos del DSM-5 y la ICD-10. Al igual que el DSM-5, el PDM comprende dimensiones que abarcan las categorías diagnósticas, junto con una descripción minuciosa de los patrones y trastornos de la personalidad. El PDM utiliza categorías diagnósticas del DSM pero incluye descripciones de la experiencia interna de una persona que acude a tratamiento" (6, págs. 243-244).

Al abordar la incomodidad de muchos profesionales clínicos con respecto al diagnóstico categórico (7), el PDM proporcionó un modelo alternativo que trata de "caracterizar toda la gama de funcionamiento de un individuo, la profundidad así como la superficie de los patrones emocionales, cognitivos y sociales" (1, p. 1). El PDM típicamente se describe a sí mismo como una "taxonomía de personas" más que una "taxonomía de enfermedades", como un esfuerzo por describir "lo que uno es más que lo que uno tiene" (1, p. 17). De acuerdo con Stepansky (8), la divulgación de la primera edición en Estados Unidos ha sido amplia.

En octubre de 2013, la American Psychoanalytic Association señaló: "Hay un lugar en el campo para clasificar a los pacientes con base en descripciones de síntomas, evolución de la enfermedad y otros hechos objetivos. Sin embargo, como analistas sabemos que cada paciente es singular. No existen dos personas con depresión, luto, ansiedad o cualquier otra enfermedad o trastorno mental que tenga los mismos potenciales, necesidades de tratamiento o respuestas a medidas de ayuda. Independientemente de que sea o no sea muy útil para alguien la nomenclatura diagnóstica descriptiva ejemplificada por el DSM-5, la evaluación diagnóstica psicoanalítica es una vía de evaluación complementaria esencial que tiene como propósito proporcionar una comprensión profunda de cada persona como un individuo único y complejo y debiera ser parte de una evaluación minuciosa de cada paciente. Incluso para los trastornos psiquiátricos con una fuerte base biológica, los factores psicológicos contribuyen al inicio, el agravamiento y la expresión de la enfermedad. Los factores psicológicos también influyen en cómo cada paciente participa en el tratamiento; se ha demostrado que la calidad de la alianza terapéutica es el factor predictor más potente del pronóstico para las enfermedades en todas las modalidades" ([www.apsa.org](http://www.apsa.org)). A continuación recomendó el PDM para esta evaluación complementaria.

En el periodo inmediatamente posterior a la muerte de S. Greenspan poco después de la publicación del PDM-1 en 2006,

y la jubilación de R. Wallerstein (quien falleció en 2014; el PDM se dedicará tanto a Greenspan como a Wallerstein), la nueva edición precisó un liderazgo que represente tanto la continuidad como el cambio, lo cual hemos tratado de proporcionar. Se organizaron varias Comisiones específicas, cada una bajo el liderazgo de dos editores: Adultos - Eje P (N. McWilliams y J. Shedler); Adultos - Eje M (V. Lingardi y R. Bornstein); Adultos - Eje S (E. Mundo y J. O'Neil); Adolescentes (M. Speranza y N. Midgley; Niños (N. Malberg y L. Rosenberg); Lactancia e Infancia Temprana (A.M. Speranza y L. Mayes); Ancianos (F. Del Corno y D. Plotkin); Instrumentos (S. Waldron, F. Gazzillo y R. Gordon); Ilustraciones de Caso y Perfiles del PDM-2 (F. Del Corno, V. Lingardi y N. McWilliams). La segunda edición mantendrá entonces la estructura multiaxial básica, pero se caracterizará por varios cambios importantes, como los que se presentan a continuación.

La sección Personalidad del Adulto se integrará y revisará de acuerdo con las indicaciones teóricas, clínicas y empíricas, sobre todo las derivadas de medidas como la SWAP-200 (2,3,9) y sus nuevas versiones (10,11) y aplicaciones (12,13), y de los Prototipos Psicodinámicos Diagnósticos (14). La sección sobre Niveles de Organización de la Personalidad, en vista de la investigación que se ha realizado desde 2006, que indica la utilidad clínica de este concepto, incluirá un nivel de organización de personalidad psicótico (15).

En el Eje M, el número de funciones mentales se incrementará de nueve a doce: capacidad para regulación, atención y aprendizaje; capacidad para la gama afectiva, comunicación y comprensión; capacidad para la mentalización y funcionamiento reflexivo; capacidad para la diferenciación y la integración; capacidad para las relaciones y la intimidad; regulación de la autoestima y calidad de la experiencia interna; control y regulación de los impulsos; funcionamiento defensivo; adaptación, resistencia a la adversidad y fortaleza; capacidades de autoobservación (atención psicológica plena); capacidad para construir y utilizar normas e ideales internos; significado y propósito. Un procedimiento de evaluación con una escala del tipo de la de Likert, se asociará a cada función mental.

El Eje S aumentará su integración con el DSM-5 y la ICD-10. La nueva edición dará una explicación más exhaustiva de la justificación para la descripción de "estados afectivos", "patrones cognitivos", "estados somáticos" y "patrones de relación", y cita estudios clínicos científicos relacionados. Resaltará con más detalle tanto la experiencia subjetiva del paciente como la posible contratransferencia del problema clínico (16-19).

Dado que existen diferencias psicológicas significativas entre niños pequeños y adolescentes, una sección de adolescentes (edad 11-18) se separará de la sección de niños (4-10). La Sección Especial sobre Lactancia e Infancia Temprana (IEC) incluirá una descripción de las líneas de desarrollo y continuidades homotípicas/heterotípicas de la infancia en etapa temprana, la adolescencia, la psicopatología del adolescente y el adulto, ya que éstas se han investigado en la bibliografía clínica y empírica. El PDM proporcionará mejores definiciones de la calidad de relaciones primarias (niño y cuidadores), resaltando la evaluación de los sistemas de familia y sus patrones de relación característicos, entre ellos la atención a los patrones de apego y su posible relación con la psicopatología y el desarrollo normativo.

Habrà una sección sobre Trastornos de la Salud Mental de los Ancianos, que no existe en la primera edición.

El PDM-2 contendrá dos secciones especiales sobre Herramientas Atractivas para el Profesional Clínico (tanto derivadas del PDM-2 como derivadas de estudios previos) que pretenden ayudar a los profesionales clínicos a lograr una mejor comprensión del enfoque global representado en el manual (20,21).

Por último, el PDM-2 omitirá la última sección extensa sobre artículos empíricos de apoyo y en cambio integrará más referencias sistémicas a la investigación, sobre todo a medida que los estudios empíricos proporcionen más información para las descripciones operacionalizadas de los diferentes trastornos.

En resumen, el PDM tiene como propósito detectar y describir experiencias mentales características del paciente y con ello incrementar la capacidad de los profesionales clínicos para aliviar la tensión psicológica de los pacientes distintivamente individuales que buscan su ayuda. Trata de restablecer la conexión entre la comprensión profunda y el tratamiento, sin los requisitos de otros sistemas diagnósticos de que sean útiles para estudios demográficos, facturación, mantenimiento de registro institucional, investigación sindrómica y otras aplicaciones auxiliares de las categorías diagnósticas.

Sin un contrapunto a la tendencia actual de enfocarse cada vez más estrechamente en categorías de trastorno definidas, la relación clínica puede quedar en peligro o incluso dañarse. Evitar este riesgo es el principal motivo por el cual los autores de las dos ediciones del PDM han ofrecido este sistema de clasificación complementaria a los especialistas en salud mental.

## Bibliografía

1. PDM Task Force. *Psychodynamic Diagnostic Manual*. Silver Spring: Alliance of Psychoanalytic Organizations, 2006.
2. Westen D, Shedler J. Revising and assessing Axis II, part I: developing a clinically and empirically valid assessment method. *Am J Psychiatry* 1999;156:258-72.
3. Westen D, Shedler J. Revising and assessing Axis II, part II: toward an empirically based and clinically useful classification of personality disorders. *Am J Psychiatry* 1999;156:273-85.
4. Lingardi V, McWilliams N, Bornstein RF et al. The Psychodynamic Diagnostic Manual Version 2 (PDM-2): assessing patients for improved clinical practice and research. *Psychoanal Psychol* 2015;32:94-115.
5. Huprich SK, McWilliams N, Lingardi V et al. The Psychodynamic Diagnostic Manual (PDM) and the PDM-2: opportunities to significantly affect the profession. *Psychoanal Inq* 2015;35:60-73.
6. Nussbaum AM. *The pocket guide to the DSM-5 diagnostic exam*. Washington: American Psychiatric Association, 2013.
7. McWilliams N. The Psychodynamic Diagnostic Manual: an effort to compensate for the limitations of descriptive psychiatric diagnosis. *J Pers Assess* 2011;93:112-22.
8. Stepansky PE. *Psychoanalysis at the margins*. New York: Other Press, 2009.
9. Blagov PS, Shedler J, Westen D. The Shedler-Westen Assessment Procedure (SWAP): evaluating psychometric questions about its reliability, validity, and impact of its fixed score distribution. *Assessment* 2012;19:370-82.
10. Westen D, Shedler J, Bradley B et al. An empirically derived taxonomy for personality diagnosis: bridging science and practice in conceptualizing personality. *Am J Psychiatry* 2012;156:273-84.
11. Westen D, Shedler J, Durrett C et al. Personality diagnoses in adolescence: DSM-IV Axis II diagnoses and an empirically derived alternative. *Am J Psychiatry* 2003;160:952-66.

12. Lingiardi V, Shedler J, Gazzillo F. Assessing personality change in psychotherapy with the SWAP-200: a case study. *J Pers Assess* 2006;86:36-45.
13. Gazzillo F, Lingiardi V, Peloso A et al. Personality subtypes in adolescents with anorexia nervosa. *Compr Psychiatry* 2013;54: 702-12.
14. Gazzillo F, Lingiardi V, Del Corno F. Towards the validation of three assessment instruments derived from the PDM P Axis: the Psychodynamic Diagnostic Prototypes, the Core Preoccupations Questionnaire and the Pathogenic Beliefs Questionnaire. *B Psicol Appl* 2012;265:31-45.
15. McWilliams N. *Psychoanalytic diagnosis: understanding personality structure in clinical process* (2nd ed). New York: Guilford Press, 2011.
16. Colli A, Tanzilli A, Dimaggio G et al. Patient personality and therapist response: an empirical investigation. *Am J Psychiatry* 2014;171:102-8.
17. Lingiardi V, Tanzilli A, Colli A. Does the severity of psychopathological symptoms mediate the relationship between patient personality and therapist response? *Psychotherapy* (in press).
18. Gazzillo F, Lingiardi V, Del Corno F et al. Clinicians' emotional responses and PDM P axis personality disorders: a clinically relevant empirical investigation. *Psychotherapy* (in press).
19. Gordon R, Gazzillo F, Blake A et al. The relationship between theoretical orientation and countertransference expectations: implications for ethical dilemmas and risk management. *Clin Psychol Psychother* (in press).
20. Bornstein RF. From symptom to process: how the PDM alters goals and strategies in psychological assessment. *J Pers Assess* 2011;93: 142-50.
21. Gordon RM, Stoffey RW. Operationalizing the Psychodynamic Diagnostic Manual: a preliminary study of the Psychodiagnostic Chart (PDC). *Bull Menninger Clin* 2014;78:1-15.

DOI 10.1002/wps.20233

# Los componentes decisivos del tratamiento asertivo comunitario

GARY R. BOND, ROBERT E. DRAKE

*Dartmouth Psychiatric Research Center and Department of Psychiatry, Geisel Medical School at Dartmouth, Hanover, NH, USA*

En su estudio de cambio de paradigma, Stein y Test (1) crearon y evaluaron un modelo de tratamiento de salud mental en la población para personas con enfermedades mentales graves el cual se conoció como tratamiento asertivo comunitario (ACT). Su enfoque cuestionó muchos de los procedimientos y creencias habituales en psiquiatría. Con base en su investigación previa, habían llegado a la conclusión (2) de que los programas de capacitación en los hospitales para preparar a los pacientes para vivir en la sociedad después del alta eran ineficaces, y que el proporcionar aleccionamiento y apoyo en contextos de la población después del alta era muy superior. El principio de evaluación, capacitación y apoyo in vivo se convirtió en la piedra angular del modelo ACT. Con el punto de contacto en la población, el ACT utilizó el acercamiento asertivo para lograr la participación de los pacientes renuentes a respetar las consultas en una clínica.

Otro componente decisivo del modelo ACT fue un enfoque integral en los servicios, ayudando al tratamiento de la enfermedad, al control de la medicación, el alojamiento, las finanzas y cualquier otra cosa decisiva para el ajuste del individuo en la población. Los servicios de ACT comprendieron asistencia en problemas prácticos habituales en la vida, como las compras y utilizar el transporte público. Junto con el enfoque en las necesidades inmediatas y metas personales del paciente, el cambio en la prestación de servicios a los contextos de la población incrementó considerablemente la participación de los pacientes y la satisfacción con los servicios de salud mental (3).

Basándose en la experiencia de equipos de tratamiento hospitalarios, Stein y Test formularon que el modelo ACT necesitaba un equipo interdisciplinario de profesionales de la salud mental para proporcionar servicios intensivos, oportunos y personalizados, facilitando las reuniones frecuentes del equipo para analizar con detalle los planes y servicios de tratamiento. El ACT también fue concebido como un modelo de servicio directo, en el que los propios profesionales clínicos proporcionan la mayor parte de los servicios necesarios en vez de remitirlos a otros profesionales. Otra característica del modelo con influencia de mucho mayor alcance fue la integración de los servicios, que ha demostrado ventajas con respecto a los métodos intermediarios (es decir, remitir a los pacientes a otros programas para muchos servicios). Los equipos del ACT integraban el tratamiento de la salud mental, el alojamiento, la rehabilitación y muchos otros servicios, y los ajustaban a las necesidades y metas de cada paciente.

Otra característica central del modelo ACT fue el bajo cociente paciente–personal de aproximadamente 10 pacientes por profesional de ACT de tiempo completo. Este patrón de dotación de personal permitía múltiples contactos cada semana

con los pacientes que necesitaban apoyo intensivo. Además, los equipos proporcionaron una cobertura continua, respondiendo rápidamente a las urgencias de pacientes, 24 horas al día, siete días a la semana. Por último los equipos del ACT se comprometían a la atención a largo plazo y continuada. Al principio, el modelo prometía una atención de por vida.

## INVESTIGACIÓN SOBRE LA EFICACIA

En las décadas siguientes al estudio de Stein y Test (1), docenas de estudios aleatorizados controlados del ACT evaluaron su eficacia para promover la reintegración de las personas con enfermedades mentales graves a la sociedad. En varios análisis se llegó a la conclusión de que ACT era más eficaz que los servicios habituales para reducir la utilización de hospitales e incrementar la ocupación en la población (3), y múltiples directrices de procedimientos aprobaban el ACT como un procedimiento basado en evidencia para el tratamiento de la esquizofrenia (4). La repercusión del ACT en los resultados diferentes a la utilización del hospital y la ocupación en la población era menos clara, aunque algunos estudios revelaron mejoras en el alojamiento estable, el control de los síntomas y la calidad de vida (3).

La investigación también comenzó a identificar a las poblaciones de pacientes en los cuales el ACT era más eficaz. El ACT fue muy eficaz y rentable para los pacientes que regresaban repetidamente a los hospitales psiquiátricos; a la inversa, fue menos eficaz y claramente no rentable para los pacientes hospitalizados con poca frecuencia (5). Las extensiones del modelo ACT a las personas sin hogar con enfermedades mentales graves que tuvieron como propósito reducir la falta de hogar también en general fueron eficaces, sobre todo cuando se integraron a modelos de alojamiento basados en evidencia (6).

## MODIFICACIONES

Aunque algunos partidarios del ACT insistían en la ortodoxia, la mayoría aprobaba el ACT como un modelo de servicio flexible que podía aumentarse con procedimientos basados en evidencia para atender poblaciones específicas elegidas como objetivo y dominios de resultado. Con el tiempo, muchos equipos de ACT incorporaron tratamientos de abuso de sustancias, el empleo respaldado y la psicoeducación familiar (7). Además, los equipos de ACT modificados adaptaron los servicios a los pacientes que presentaban episodios tempranos de psicosis (8), los que tenían trastorno límite de la personalidad (9) y

aquellos con antecedentes penales (10). La atención reciente se ha enfocado en intensificar la experiencia del restablecimiento, sobre todo el restablecimiento funcional y la calidad de vida (11). La mayor parte de estas aumentaciones no se han estudiado muy bien y en algunos campos los resultados han sido contradictorios, pero en general estas innovaciones representan avances importantes en la definición del modelo ACT.

## FIDELIDAD AL ACT

Varios grupos de investigación han definido en forma operacional los componentes decisivos del ACT elaborando escalas de fidelidad. Estas escalas miden la implementación de las características esenciales de un modelo y posibilitan a los directores de programa lograr y mantener normas de modelo. Una escala ampliamente utilizada, la Escala de Fidelidad de ACT de Dartmouth (DACTS) (12), ha sido una herramienta válida para determinar si los programas siguen los principios de ACT. Una escala más reciente expandió los DACTS para incluir mayor especificación de roles de personal y evaluación de los servicios orientados al restablecimiento (11).

Un metanálisis en que se evaluó la relación entre la fidelidad al ACT y la reducción del uso del hospital empleó dos índices generales para medir los componentes decisivos del modelo ACT: dotación de personal (cociente paciente-personal, tamaño del equipo óptimo e inclusión del psiquiatra y la enfermera en el equipo) y organización (por ejemplo, el equipo ACT proporciona atención directamente más que por intermediarios, reuniones diarias del equipo y acceso las 24 horas) (13). La organización precedía las reducciones significativas en el uso del hospital, no así la dotación de personal. Por consiguiente, este estudio brindó un apoyo empírico para los componentes organizativos del ACT, pero arrojó dudas sobre la necesidad de las normas de dotación de personal interdisciplinario.

## ABSORCIÓN EN LOS SERVICIOS NORMALES

La aprobación generalizada del ACT por los líderes en salud mental fomentó que muchos estados en la Unión Americana así como en otros países lo adoptasen como un modelo de servicio. Sin embargo, en varias evaluaciones a gran escala en el Reino Unido no se demostró ninguna ventaja del ACT con respecto a los servicios normales, lo que condujo a un investigador a concluir que el ACT era eficaz solo en poblaciones con un sistema de salud mental extrahospitalario inadecuado y una utilización excesiva de hospitales psiquiátricos (14), precisamente porque los servicios de salud mental normales en el Reino Unido ya habían adoptado muchas de las innovaciones que se utilizaron inicialmente en el ACT. Así mismo, estudios controlados realizados en Estados Unidos, sobre todo en zonas de servicios satisfactorios, por lo general no han revelado mejores resultados para el ACT en años recientes, ya que Estados Unidos ha continuado reduciendo bruscamente la tasa de hospitalizaciones y la duración de las hospitalizaciones. A nivel internacional, el ACT sigue siendo una opción de modelo de servicio atractiva en algunos países como Japón (15), con servicios de salud mental comunitaria deficientemente desarrollados y con la utilización sistémica de hospitalizaciones a largo plazo.

## PERSPECTIVAS ACTUALES DE LOS COMPONENTES DECISIVOS DEL MODELO ACT

Los investigadores de los servicios actuales de salud mental consideran que las características organizativas del modelo ACT son adecuadas, según se demuestra por su emulación generalizada, y que cualquier intervención compleja debe ser flexible en el curso del tiempo para responder a cambios en valores, contenido, cultura e investigación. Aunque el modelo ACT puede haber perdido su preeminencia como el que tiene mayor apoyo empírico de todos los enfoques de tratamiento en la salud mental en la población (14), su monumental contribución a proporcionar un modelo de tratamiento claro, operacionalmente definido con apoyo amplio de la investigación sigue siendo ejemplar. Muchos componentes decisivos del ACT se han asimilado hacia el ejercicio normal en los sistemas de salud mental progresivos.

Varios componentes centrales del modelo de ACT original no han perdurado. El principio del apoyo con tiempo ilimitado —es decir, el que los pacientes deban recibir ACT por tiempo indefinido— no está basado en evidencia, está orientado al restablecimiento, es práctico y rentable, y básicamente se ha descartado y reemplazado con políticas que fomentan la graduación (16). El concepto interdisciplinario gradualmente se ha transformado para reconocer que los miembros del equipo deben aprender nuevas capacidades en forma continua a medida que surgen procedimientos basados en evidencia.

Se han reconocido otros límites del modelo ACT. No está bien adaptado para el contexto rural, debido a que las poblaciones con escasa densidad demográfica carecen de un volumen crítico de usuarios de servicios que precise servicios de salud mental intensivos. Para adaptarse a los ámbitos rurales, un servicio híbrido neerlandés llamado ACT flexible (FACT) ha integrado un equipo de ACT a corto plazo en un equipo de tratamiento clínico, proporcionando servicios intensivos para pacientes que están en crisis, con una fácil transición a los servicios habituales en una y en otra dirección (17). Se han desarrollado otras versiones modificadas de ACT para respaldar las transiciones y la flexibilidad (por ejemplo, 18), pero no ha surgido un modelo claramente superior.

Influido por la investigación sobre los modelos de atención con contención de costos relacionados, las especificaciones para los componentes decisivos del modelo ACT, continúan expandiéndose. Los equipos que integran el ACT ahora incorporan componentes como un enfoque en el restablecimiento, toma de decisiones compartida, supervisión basada en los resultados, planificación del tratamiento basada en las fortalezas y utilización de recursos comunitarios generales (7).

## CONCLUSIONES

El ACT fue el principal modelo de los servicios de salud mental en la población durante la última mitad del siglo XX. Facilitó la descentralización institucional e hizo posible la reintegración satisfactoria en la población a millares de personas con enfermedades mentales graves. Los principios claves del ACT —proyección, prestación de servicios en la población, servicios integrales e integrados y continuidad de la atención—

siguen influyendo en la estructura de los servicios de salud mental en formas profundas en gran parte del mundo.

La estructura y la flexibilidad del ACT han permitido infinidad de adaptaciones. Por consiguiente, el ACT sigue siendo relevante para los sistemas de servicios y pacientes con múltiples necesidades en muchos contextos. Los modelos de servicios complejos como el ACT deben seguirse adaptando con el tiempo, a medida que surjan nuevos conceptos, nuevos entornos, nuevas tensiones y nuevos procedimientos con apoyo empírico.

## Bibliografía

1. Stein LI, Test MA. An alternative to mental health treatment. I: Conceptual model, treatment program, and clinical evaluation. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37:392-7.
2. Test MA, Stein LI. Practice guidelines for the community treatment of markedly impaired patients. *Community Ment Health J* 1976;12:72-82.
3. Bond GR, Drake RE, Mueser KT et al. Assertive community treatment for people with severe mental illness: critical ingredients and impact on patients. *Dis Manag Health Outcomes* 2001;9:141-59.
4. Dixon LB, Dickerson F, Bellack AS et al. The 2009 Schizophrenia PORT psychosocial treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010;36:48-70.
5. Dieterich M, Irving CB, Park B et al. Intensive case management for people with severe mental illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;10:CD007906.
6. Tsemberis S, Gulcur L, Nakae M. Housing First, consumer choice, and harm reduction for homeless individuals with a dual diagnosis. *Am J Public Health* 2004;94:651-6.
7. Goscha RJ, Rapp CA, Bond GR et al. Case management and community psychiatry. In: McQuiston HL, Sowers WE, Ranz JM et al (eds). *Handbook of community psychiatry*. New York: Springer, 2012:293-308.
8. Nordentoft M, Melau M, Iversen T et al. From research to practice: how OPUS treatment was accepted and implemented throughout Denmark. *Early Interv Psychiatry* 2015;9:156-62.
9. Burroughs T, Somerville J. Utilization of evidence based dialectical behavioral therapy in assertive community treatment: examining feasibility and challenges. *Community Ment Health J* 2013;49:25-32.
10. Morrissey JP, Meyer P, Cuddeback G. Extending assertive community treatment to criminal justice settings: origins, current evidence, and future directions. *Community Ment Health J* 2007;43:527-44.
11. Monroe-DeVita M, Teague GB, Moser LL. The TMACT: a new tool for measuring fidelity to assertive community treatment. *J Am Psychiatr Nurses Assoc* 2011;17:17-29.
12. Teague GB, Bond GR, Drake RE. Program fidelity in assertive community treatment: development and use of a measure. *Am J Orthopsychiatry* 1998;68:216-32.
13. Burns T, Catty J, Dash M et al. Use of intensive case management to reduce time in hospital in people with severe mental illness: systematic review and meta-regression. *BMJ* 2007;335:336-40.
14. Burns T. The rise and fall of assertive community treatment? *Int Rev Psychiatry* 2010;22:130-7.
15. Nishio M, Ito J, Oshima I et al. Preliminary outcome study on assertive community treatment in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci* 2012;66:383-9.
16. Finnerty MT, Manuel JI, Tochtermann AZ et al. Clinicians perceptions of challenges and strategies of transition from assertive community treatment to less intensive services. *Community Ment Health J* 2015;51:85-95.
17. van Veldhuizen JR. A Dutch version of ACT. *Community Ment Health J* 2007;43:421-3.
18. Norden T, Malm U, Norlander T. Resource group assertive community treatment (RACT) as a tool of empowerment for clients with severe mental illness: a meta-analysis. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2012;8:144-51.

DOI 10.1002/wps.20234

## La necesidad de una evaluación realista de las benzodiazepinas

Algunos artículos recientes sobre la utilización de benzodiazepinas (1,2) han ido seguidos de una o más ondas de publicidad negativa de estos fármacos que a veces exigen más regulación de su prescripción (3). ¿Está justificada esta crítica y en qué se basa?

El artículo reciente de Olfson et al (1) realmente no proporciona alguna información nueva sobre las benzodiazepinas. Simplemente nos informa sobre el porcentaje aproximado de adultos estadounidenses que utilizaron estos fármacos en el 2008 y las diferencias entre géneros y grupos de edad. No señala alguna epidemia creciente en la prescripción de las benzodiazepinas, ya que no existe esta. De hecho, la descripción de las benzodiazepinas para los trastornos afectivos y por ansiedad disminuyó en Estados Unidos entre 2001 (90 millones de prescripciones) y 2007 (85 millones de prescripciones), en tanto que aumentaba la población.

En relación con el insomnio, Olfson et al (1) solo hace eco de algunas inquietudes planteadas en el pasado. Citan una guía de National Institute for Clinical Excellence (NICE) de hace 11 años (4) para la utilización de zaleplón, zolpidem y zopiclona (no benzodiazepinas), recomendado el empleo de hipnóticos únicamente a corto plazo para el insomnio grave y perturbador y solo después de evaluar muy bien las opciones no farmacológicas. La recomendación de utilizar opciones no farmacológicas es adecuada para el insomnio breve, circunstancial, intermitente. Sin embargo, el recomendar solo un tratamiento a corto plazo para el insomnio perturbador grave no es clínicamente aceptable. En la actualidad el insomnio se considera un trastorno crónico: su definición especifica una duración de un mínimo de tres meses. En el ejercicio clínico, por lo general no tratamos las enfermedades crónicas por un breve periodo. El requisito de solo utilizar brevemente los hipnóticos en el insomnio se retiró de la mayor parte de los materiales regulatorios. De hecho, no contamos con suficientes estudios a largo plazo. Algunos estudios "a largo plazo" (de solo seis meses) señalan de hecho que el tratamiento prolongado con eszopiclona (5) y zolpidem (6) mejora la concentración diurna, el desempeño laboral y la satisfacción del paciente. Lamentablemente, no disponemos de estudios similares con las benzodiazepinas, pero su utilización prolongada para esta indicación por los profesionales clínicos parece indicar conclusiones similares. Por último, pero no menos importante, la relación entre el insomnio y la depresión es bidireccional (7), ya que el insomnio no tratado puede desencadenar depresión.

Las benzodiazepinas representan un tratamiento eficaz para los trastornos por ansiedad (8-10). Su utilización ha sido suplantada en parte por los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), interesantemente sin alguna evidencia de apoyo con respecto a eficacia superior o datos de mayor tolerabilidad. De hecho, cuando las benzodiazepinas y los antidepressivos se compararon directamente en estudios controlados, surgió una superioridad de los primeros tanto en la eficacia como en los efectos secundarios (11). Por ejemplo, en la comparación que hicieron Nardi et al del clonazepam con la

paroxetina en el trastorno por pánico (12, 13), la benzodiazepina no solo fue más rápida y más eficaz durante el tratamiento a corto plazo, sino mantuvo su eficacia en el tratamiento a largo plazo (tres años), cuando se presentó tolerancia a su efecto sedante, en tanto que los efectos secundarios de la paroxetina, como la disfunción sexual y el aumento de peso, siguieron siendo un problema. La observación original de la falta de respuesta del trastorno por pánico a las benzodiazepinas (en contraste con la imipramina) probablemente se debió sobre todo a la utilización de dosis infraterapéuticas de estos fármacos.

Los potenciales para dependencia, toxicidad y abuso de las benzodiazepinas se han resaltado en la bibliografía y sin embargo el porcentaje de abuso es realmente bajo en relación con el número de personas que las utiliza (14). Además, como lo señalaron Greenblatt et al (8), dado que las benzodiazepinas no curan ni la ansiedad ni el insomnio, cabe prever la recidiva de los síntomas después de su suspensión, y muchos críticos pueden tener observaciones contrapuestas en relación con los síntomas de abstinencia con recidiva de las manifestaciones sintomáticas del trastorno por ansiedad.

Por otra parte, a menudo se han ignorado los fenómenos de abstinencia que ocurren con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina –SSRI– (15) y los antipsicóticos atípicos (16). En el caso de los SSRI, se ha denominado a estos fenómenos "síndromes de suspensión", pero de ninguna manera son más leves o menos problemáticos que los que conllevan las benzodiazepinas (15).

Así mismo, se han planteado inquietudes en torno a las relaciones entre las benzodiazepinas y sucesos como el riesgo de caídas y accidentes automovilísticos, así como demencia (2,3). Sin embargo, al menos algunas de estas relaciones podrían ser falsas (17), y parece prematuro inferir que las benzodiazepinas sean un factor causal en un trastorno multidimensional como la enfermedad de Alzheimer. Estas inquietudes también ignoran el hecho de que los efectos secundarios de las benzodiazepinas en muchos aspectos se comparan muy favorablemente con la utilización de los SSRI y los antipsicóticos a largo plazo. Lamentablemente, el empleo de antipsicóticos en el trastorno por ansiedad generalizada ha aumentado bastante en Estados Unidos ya que parece que los médicos generales creen erróneamente que estos fármacos son más inocuos que las benzodiazepinas.

Así mismo, se ha hecho llamados para mayores restricciones en la prescripción de benzodiazepinas. Un mayor control y más restricciones por lo general no funcionan bien, como hemos visto en el caso de la advertencia en recuadro en torno a la tendencia suicida que acompaña a los antidepressivos. Las benzodiazepinas en la actualidad son sustancias controladas de acuerdo con la ley de sustancias controladas de Estados Unidos. En algunos estados de la Unión Americana se abandonó una regulación adicional de la prescripción de benzodiazepinas utilizando las llamadas restricciones por triplicado después que esta reglamentación condujo a un incremento en la prescripción de barbitúricos, meprobamato y otros fármacos más tóxicos.

También se han planteado muchas inquietudes en torno a la prescripción de las benzodiazepinas en los ancianos. Sin embargo, como lo señalaron Salzman y Shader, “los clínicos geriátricos experimentados a menudo observan que el uso prudente de benzodiazepinas de vida media breve en dosis bajas reduce el estrés, favorece el funcionamiento diurno y ayuda al inicio del sueño; los propios pacientes ancianos informan que con gusto soportarían una reducción de la memoria a corto plazo en intercambio por un día más tranquilo y un inicio de sueño fiable” (17, pág.2).

¿Cómo y por qué obtenemos los médicos nuestra perspectiva negativa de las benzodiazepinas en vista de que no necesariamente es compartida por otras disciplinas? Una parte del problema es una perspectiva diferente de diferentes profesionales clínicos. Como lo señaló Starcevic (10), los profesionales clínicos que tratan los trastornos por uso de sustancias tienden a adoptar una postura “áspera” sobre el empleo de benzodiazepinas a largo plazo, en tanto que los que atienden a pacientes con trastornos por ansiedad y afines, pueden estar más dispuestos a ver “el lado bueno”. Nos gustaría añadir que, lamentablemente, cuando se introducen nuevos medicamentos, sus características “superiores” son promovidas y comercializadas súbitamente aun cuando no esté clara la evidencia en torno a su superioridad con respecto a medicamentos existentes, o no se disponga de ella, sobre todo porque la comparación con una norma de referencia ya no es necesaria de acuerdo con la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos, y la superioridad con el placebo se considera satisfactoria.

Vale la pena de mencionar que una cláusula de la Ley de Atención Accesible de Estados Unidos que la industria farmacéutica logró frustrar fue el plan de comparar la eficacia de medicamentos económicos con costosos. ¿Es posible que a las benzodiazepinas económicas para los trastornos por ansiedad les vaya mejor que a algunos nuevos antidepresivos costosos y antipsicóticos? Probablemente podemos adivinar la respuesta, pero preferimos que se efectúen estudios sistemáticos.

En conclusión, los profesionales clínicos saben que es improbable que las benzodiazepinas al igual que otros fármacos representen soluciones permanentes y definitivas a los estados de ansiedad y otros trastornos crónicos. Sin embargo, como lo señaló Starcevic (10, pág. 1283), “los posibles motivos de su persistente popularidad son su eficacia constante y fiable para los síntomas más prominentes de ansiedad, tolerabilidad relativamente satisfactoria, inicio rápido de acción, posibilidad de utilizarlos según sea necesario y el darse cuenta de que los antidepresivos más nuevos no han sido tan útiles para los trastornos por ansiedad y afines como al principio parecían serlo”.

Los médicos deben mantener la libertad de prescribir benzodiazepinas como cualquier otro fármaco psicoactivo. El señalar medidas simplistas para problemas clínicos complejos no es una respuesta. La prescripción informada fundamentada en el pensamiento crítico lo es.

**Richard Balon<sup>1</sup>, Giovanni A. Fava<sup>2</sup>, Karl Rickels<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Departments of Psychiatry and Behavioral Neurosciences and Anesthesiology, Wayne State University, Detroit, MI, USA; <sup>2</sup>Department of Psychology, University of Bologna, Bologna, Italy and Department of Psychiatry, State University of New York at Buffalo, Buffalo, NY, USA;

<sup>3</sup>Department of Psychiatry, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA

## Bibliografía

1. Olsson M, King M, Schoenfeld M. Benzodiazepine use in the United States. *JAMA Psychiatry* 2015;72:136-42.
2. Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case control study. *BMJ* 2014; 349:g5205.
3. Moore N, Pariente A, Begaud B. Why are benzodiazepines not yet controlled substances? *JAMA Psychiatry* 2015;72:110-1.
4. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of zaleplon, zolpidem and zopiclone for the short-term management of insomnia. London: National Institute for Clinical Excellence, 2004.
5. Walsh JK, Krystal AD, Amato DA et al. Nightly treatment of primary insomnia with eszopiclone for six months: effect on sleep, quality of life, and work limitations. *Sleep* 2007;30:959-68.
6. Krystal AD, Erman M, Zammit GK et al. Long-term efficacy and safety of zolpidem extended-release 12.5 mg, administered 3 to 7 nights per week for 24 weeks, in patients with chronic primary insomnia: a 6-month, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel-group, multicenter study. *Sleep* 2008;31:79-90.
7. Sivertsen B, Salo P, Mykletun A et al. The bidirectional association between depression and insomnia: the HUNT study. *Psychosom Med* 2012;74:758-65.
8. Greenblatt DJ, Shader RI, Abernethy DR. Current status of benzodiazepines (first of two parts). *N Engl J Med* 1983;309:354-8.
9. Greenblatt DJ, Shader RI, Abernethy DR. Current status of benzodiazepines (second of two parts). *N Engl J Med* 1983;309:410-6.
10. Starcevic V. The reappraisal of benzodiazepines in the treatment of anxiety and related disorders. *Expert Rev Neurother* 2014;14: 1275-86.
11. Offidani E, Guidi J, Tomba E et al. Efficacy and tolerability of benzodiazepines versus antidepressants in anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychother Psychosom* 2013;82:355-62.
12. Nardi AE, Valenca AM, Freire RC et al. Psychopharmacotherapy of panic disorder: 8-week randomized trial with clonazepam and paroxetine. *Braz J Med Biol Res* 2011;44:366-73.
13. Nardi AE, Freire RC, Mochcovitch MD et al. A randomized, naturalistic, parallel-group study for the long-term treatment of panic disorder with clonazepam or paroxetine. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:120-6.
14. American Psychiatric Association Task Force on Benzodiazepine Dependency. Benzodiazepine dependence, toxicity, and abuse. Washington: American Psychiatric Association, 1990.
15. Nielsen M, Hansen EH, Gotzsche PC. What is the difference between dependence and withdrawal reactions? A comparison of benzodiazepines and selective serotonin re-uptake inhibitors. *Addiction* 2011;107:900-8.
16. Cerovecki A, Musil R, Klimke A et al. Withdrawal symptoms and rebound syndromes associated with switching and discontinuing atypical antipsychotics: theoretical background and practical recommendations. *CNS Drugs* 2013;27:545-72.
17. Salzman C, Shader RI. Benzodiazepine use and risk for Alzheimer disease. *J Clin Psychopharmacol* 2015;35:1-3.

DOI 10.1002/wps.20219

## Fármacos psicoactivos y homicidio: un estudio de cohortes prospectivas de Finlandia

Después de un caso de homicidio muy destacado, suele haber un debate en los medios con respecto a si el homicidio fue o no fue causado o facilitado por una medicación psicoactiva. Organizaciones no científicas han achacado a los antidepresivos en concreto la causa de un gran número de actos irracionales de violencia, por ejemplo, los 13 tiroteos escolares que se han dado en la última década en Estados Unidos y en Finlandia (1). En septiembre de 2014, hubo más de 139.000 impactos de Google para la búsqueda de términos “homicidio por antidepresivo” y más de 1.050.000 búsquedas de los términos “antidepresivos, violencia”. Es probable que tal publicidad masiva en los medio profanos ya haya conducido a muchos pacientes y médicos a abstenerse de tratamiento antidepresivo, debido al temor percibido de la violencia provocada por los fármacos.

¿Cuál es la evidencia científica de una relación entre los fármacos psicoactivos y la conducta homicida? La mayor parte de los estudios disponibles son informes de casos que solo señalan una vinculación coincidente entre la violencia o el homicidio y los antidepresivos (2,3) o las benzodiazepinas (4), y se sabe muy poco acerca de la relación entre los antipsicóticos y el homicidio. Los estudios ecológicos recientes no revelaron un respaldo a un papel importante de la utilización de antidepresivos en la violencia letal en Países Bajos o en Estados Unidos, aunque no se disponía de datos sobre los agresores individuales (5,6). Datos cuantitativos del sistema de notificación de efectos adversos de la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos (7) implican que algunos antidepresivos pueden relacionarse con un número desproporcionadamente elevado de sucesos violentos (8). Por el contrario, dos estudios a pequeña escala sobre la utilización de antidepresivos en un subgrupo especial de agresores de homicidio-suicidio no revelaron datos que respalden un vínculo causal entre los antidepresivos y la conducta homicida (9,10).

Hay tres condiciones cruciales que se deben cumplir para estudiar adecuadamente la relación putativa entre la exposición (es decir, el empleo de un fármaco psicoactivo) y el resultado (homicidio): a) la muestra debe ser no seleccionada, a fin de que sea representativa de la población agresora total; b) se ha de tomar en cuenta y controlarse el motivo para prescribir la medicación, y c) se debe ajustar el efecto de otra medicación concomitante. No se han realizado tales estudios hasta el presente sobre la relación entre el riesgo de cometer un homicidio y el empleo de fármacos psicoactivos.

Llevamos a cabo un estudio de cohortes prospectivas con un diseño de casos y testigos intercalado a fin de evaluar la hipótesis de que el tratamiento antidepresivo actual conlleva un mayor riesgo de cometer un homicidio. Reunimos en forma prospectiva una base de datos que incluyó todos los homicidios comunicados e investigados por la policía de Finlandia en el periodo de 2003-2011 (11). De los 1.091 homicidios conocidos por la policía, después de excluir 12 casos no resueltos, 7 agre-

sores que provenían del extranjero, 24 agresores cuyos datos fueron bloqueados por motivos de seguridad y 10 agresores excluidos debido a datos incompletos sobre encarcelamiento previo, quedamos con 959 agresores, los cuales se incluyeron en nuestro análisis. Por cada agresor se tomaron en cuenta 10 testigos de la población del Sistema de Información de la Población equiparando los individuos según género, edad (año de nacimiento) y municipio de residencia en la fecha de cada homicidio.

La información acerca de la utilización de medicación a partir de enero de 1995 hasta diciembre de 2011 se obtuvo para todos los casos y sus testigos a través del enlace de registros con el Registro de Prescripción Finlandés de todo el país. La base de datos contiene la fecha de surtido de la receta, el código ATC (Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica Química (ATC) y la cantidad comprada, señalada como el número de dosis diarias definidas (DDD), que están definidas por la Organización Mundial de la Salud (12). Este procedimiento se ha descrito con más detalle en nuestros estudios de cohorte previas (13-16).

Identificamos un sujeto como “usuario actual” si estaba utilizando un determinado fármaco en el momento del homicidio o de la equiparación, según la cantidad de medicación comprada en DDD. Se asumió que la administración del fármaco comenzó en la fecha de la compra y la duración de la exposición al fármaco se determinó por la cantidad de DDD. Así mismo, la utilización previa (sí/no) se basó en la fecha de compra y en la cantidad en DDD. Un sujeto tenía utilización previa si surtió una receta durante el periodo de 7 años previo, antes de la fecha del homicidio o la equiparación, pero la administración del fármaco terminaba antes de la fecha del homicidio. Entre estos agresores que habían estado en prisión durante el periodo de 7 años previo al homicidio, se censó el tiempo transcurrido durante su sentencia a prisión (antes de su liberación) y también entre sus sujetos de control equiparados. Los sujetos de 25 o menos años de edad se investigaron también en un análisis por separado.

La variable primaria fue el riesgo de la agresión durante la utilización actual frente a no utilización actual de tres categorías principales de fármacos psicoactivos: antidepresivos, benzodiazepinas y antipsicóticos. Dentro de la cohorte agresora, cada individuo hizo las veces de su propio control. En este análisis, se omitió a los individuos sin exposición a alguna medicación. Se utilizó un modelo de regresión de Poisson para estimar el riesgo relativo (RR) de homicidio durante la utilización actual frente a la no utilización actual de cada medicación del estudio entre los agresores.

El tiempo de seguimiento con la medicación se basó en las DDD y se truncó para cada tiempo de seguimiento total de cada persona. Se calculó el RR para los modelos tanto ajustados como no ajustados según edad, género sexual, utilización

actual de drogas ilícitas, consumo actual de alcohol y utilización actual es decir en la época del homicidio (y previa de otros medicamentos estudiados). Al comparar agresores y testigos equiparados se utilizó la oportunidad relativa (OR) como una medida del riesgo y se estimó utilizando el modelo de regresión logística condicional que toma en cuenta las series de equiparación (cuáles individuos sirvieron de testigos para cada agresor).

En cuanto a los criterios principales de valoración, el grado de significación estadística se estableció en  $p < 0,016$  para tomar en cuenta múltiples pruebas (corrección de Bonferroni). En el análisis secundario se comparó la utilización actual frente a la no actual de otras 7 categorías de medicación (analgésicos opioides, otros analgésicos, antiepilépticos, litio, estimulantes, medicamentos utilizados en trastornos adictivos, otros ansiolíticos), que se utilizaron como covariables en el análisis primario. El grado de significación en el análisis secundario se estableció en  $p < 0,005$ .

La mediana de edad de los agresores y los testigos fue 36,3 años (rango 13,3 a 88,0 años). Un total de 849 (88,5%) de los agresores eran varones y 42 (4,4%) habían tenido más de una víctima, 761 (79,4%) estaban embriagados con alcohol y 51 (5,3%) intoxicados con drogas ilegales durante la agresión (según lo confirmó la policía).

El análisis dentro de la población de agresores reveló que el RR ajustado fue 1,31 (IC del 95: 1,04 a 1,65;  $p = 0,022$ ) para la utilización actual frente a la utilización no actual de antidepresivos, 1,45 (IC del 95%; 1,17 a 1,81,  $p = 0,001$ ) para la utilización actual frente a la utilización no actual de benzodiazepinas y 1,10 (IC del 95%; 0,82 a 1,47;  $p = 0,54$ ) para la utilización actual frente a la utilización no actual de antipsicóticos. El empleo actual de analgésicos opioides (1,92; IC del 95%: 1,36 a 2,72;  $p < 0,001$ ) y no opioides (3,06; IC del 95%: 1,78 a 5,24;  $p < 0,001$ ) se relacionó con un incremento significativo en el riesgo de agresión. Entre los sujetos de 25 o menos años de edad, los únicos hallazgos que se aproximaron a la significación estadística se observaron para la utilización actual de analgésicos opioides (RR ajustado 3,23; IC del 95%: 1,05 a 9,94;  $p = 0,04$ ) y benzodiazepinas (RR ajustado 1,95; IC del 95%: 0,95 a 4,00;  $p = 0,07$ ). No se observaron interacciones significativas entre la utilización actual de fármacos psicoactivos frente a la intoxicación por alcohol o drogas ilícitas.

El análisis basado en el diseño de casos y testigos demostró una OR ajustada de 1,30 (IC del 95%; 0,97 a 1,75) como el riesgo de homicidio para la utilización actual de un antidepresivo, 2,52 (IC del 95%; 1,90 a 3,35) para las benzodiazepinas, 0,62 (IC del 95%; 0,41 a 0,93) para los antipsicóticos y 2,16 (IC del 95%; 1,41 a 3,30) para los analgésicos opioides.

Los resultados de este estudio prospectivo muestran que la utilización de antidepresivo en sí se relacionó con un incremento solo moderado en el riesgo de cometer un homicidio, con una significación estadística limítrofe. La utilización de benzodiazepina y analgésico se vinculó a un mayor riesgo de agresión homicida y los hallazgos persistieron muy significativos aun después de la corrección con respecto a múltiples comparaciones.

Estos resultados —que probablemente pueden generalizarse a otras sociedades desarrolladas y estables que tienen una tasa de homicidio baja a mediana, aunque no necesariamente a países con tasas más altas de crimen organizado y premeditado— implican que la utilización de antidepresivos no se debie-

ra negar a adultos o a adolescentes debido al supuesto riesgo de conducta homicida. El riesgo sorpresivamente elevado que se asocia a los analgésicos opioides y no opioides justifica más atención en el tratamiento del dolor en individuos con antecedentes penales.

**Jari Tiihonen<sup>1-3</sup>, Martti Lehti<sup>4</sup>, Mikko Aaltonen<sup>4</sup>,  
Janne Kivivuori<sup>4</sup>, Hannu Kautiainen<sup>5,6</sup>, Lauri J. Virta<sup>7</sup>,  
Fabian Hoti<sup>8</sup>, Antti Tanskanen<sup>1,3</sup>, Pasi Korhonen<sup>8</sup>**

<sup>1</sup>Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden;

<sup>2</sup>University of Eastern Finland, Department of Forensic Psychiatry, Niuvanniemi Hospital, Kuopio, Finland;

<sup>3</sup>National Institute for Health and Welfare, Helsinki, Finland;

<sup>4</sup>National Research Institute of Legal Policy, Helsinki, Finland;

<sup>5</sup>Unit of Primary Health Care, Kuopio University Hospital, Kuopio, Finland; <sup>6</sup>Helsinki University Central Hospital, Unit of Primary Health Care and University of Helsinki, Department of General Practice, Helsinki, Finland;

<sup>7</sup>The Social Insurance Institution, Research Department, Turku, Finland; <sup>8</sup>EPID Research Oy, Espoo, Finland

## Agradecimientos

Este estudio fue respaldado por financiamiento anual de EVO (subsidios gubernamentales especiales) del Hospital Niuvanniemi, Finland. Los autores agradecen a la señorita A. Rasanen, Hospital Niuvanniemi, Kuopio, Finlandia, por su asistencia secretarial.

## Bibliografía

1. Citizens Commission on Human Rights of Colorado. Federal investigation of the link between shootings and psychiatric drugs is long overdue. <http://psychiatricfraud.org/tag/school-shooting>.
2. Healy D, Herxheimer A, Menkes DB. Antidepressants and violence: problems at the interface of medicine and law. *PLoS Med* 2006;3:e372.
3. Mason SE. Prozac and crime: who is the victim? *Am J Orthopsychiatry* 2002;72:445-55.
4. Dåderman AM, Lidberg L. Flunitrazepam (Rohypnol) abuse in combination with alcohol causes premeditated, grievous violence in male juvenile offenders. *J Am Acad Psychiatry Law* 1999;27: 83-99.
5. Marcotte DE, Markowitz S. A cure for crime? Psycho-pharmaceuticals and crime trends. *J Policy Anal Manage* 2010;30:29-56.
6. Bouvy PF, Liem M. Antidepressants and lethal violence in the Netherlands 1994-2008. *Psychopharmacology* 2012;222:499-506.
7. U.S. Food and Drug Administration. The Adverse Event Reporting System (AERS): latest quarterly data file, 2010. [www.fda.gov](http://www.fda.gov).
8. Moore TJ, Glenmullen J, Furberg CD. Prescription drugs associated with reports of violence towards others. *PLoS One* 2010;5: e15337.
9. Tardiff K, Marzuk PM, Leon AC. Role of antidepressants in murder and suicide. *Am J Psychiatry* 2002;159:1248-9.
10. Barber CW, Azrael D, Hemenway D et al. Suicides and suicide attempts following homicide. *Homicide Stud* 2008;12:285-97.
11. Lehti M, Kivivuori J. Homicide in Finland. In: Liem MCA, Pride-more WA (eds). *Handbook of European homicide research. Patterns, explanations, and country studies*. New York: Springer, 2012:391-404.
12. World Health Organization. ATC/DDD Index 2006. [www.whocc.no](http://www.whocc.no).

13. Tiihonen J, Wahlbeck K, Lönnqvist J et al. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalization due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study. *BMJ* 2006;333:224-7.
14. Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K et al. 11-year follow-up study of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009;374:620-7.
15. Tiihonen J, Haukka J, Taylor M et al. A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2011;168:603-9.
16. Tiihonen J, Suokas JT, Suvisaari JM et al. Polypharmacy with antipsychotics, antidepressants, or benzodiazepines and mortality in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:476-83.

DOI 10.1002/wps.20220

## Benzodiazepinas de diseñador: un nuevo reto

En el número de febrero de 2015 de *World Psychiatry*, Schifano et al (1) presentan un panorama de las nuevas sustancias psicoactivas y sus nuevos efectos potencialmente nocivos. Resaltaron que en el último par de años el número de drogas ofrecidas a través de tiendas de Internet ha aumentado considerablemente y que las benzodiazepinas se suelen utilizar para tratar las intoxicaciones por estas drogas en el ámbito clínico.

Nos gustaría señalar que las benzodiazepinas de diseñador han llegado a ser una clase rápidamente creciente de drogas objeto de abuso por sí solas en los últimos dos años. Consideramos que los profesionales de la salud mental deben tener presente este nuevo desarrollo.

Las primeras benzodiazepinas de diseñador disponibles en línea fueron diclazepam, flubromazepam y pirazolam (2-4). En tiempos recientes, otras cinco estuvieron rápidamente disponibles (es decir, clonazolam, descloroetizolam, flubromazolam, nifoxipam y meclonazepam), ninguna de las cuales ha recibido la aprobación para utilización medicinal en algún país. Casi todos estos compuestos se han sintetizado como posibles fármacos por las compañías farmacéuticas y su síntesis, así como los datos de evaluaciones básicas en animales, se describen en la bibliografía junto con sus sucesoras potenciales mucho más numerosas (5). Las formulaciones características son comprimidos, cápsulas o papel secante en diversas dosis. Por otra parte, también se ofrecen los fármacos como polvos puros con precios de un mínimo de 5 a 10 centavos de dólar por dosis. Pruebas inmunoquímicas aplicadas en contextos clínicos y rehabilitación de drogas detectan con suficiente sensibilidad la mayor parte de las benzodiazepinas de diseñador. Sin embargo, los métodos de espectrometría de masas necesarios para la confirmación no cubren con regularidad las últimas benzodiazepinas de diseñador, debido a la falta de materiales de referencia. Los médicos deben tener presente esta limitación y evaluar muy bien los resultados aparentemente “positivos falsos”.

Debido a su mayor potencia, compuestos como clonazolam y flubromazolam pueden ocasionar una sedación intensa y amnesia a dosis orales de un mínimo de 0,5 mg. Tales dosis bajas son extremadamente difíciles de cuantificar para los usuarios que manejan materiales a granel, y el contenido del principio activo de los comprimidos a menudo es muy variable. Esto puede conducir a una sobredosis no intencionada y también podría ser problemático en el caso de delitos facilitados por la droga (6).

Los usuarios de drogas estimulantes y alucinógenas suelen tomar las benzodiazepinas de diseñador como “automedicación”, lo que conduce a “ciclos de excitación y depresión” (7) y riesgo de adicción grave en personas que frecuentan fiestas. Las personas con trastornos por ansiedad también tienden a automedicarse con estas drogas si no se puede obtener una receta médica (8). La alta disponibilidad de estas drogas a través de vendedores en línea y el bajo precio pueden facilitar la aparición de adicción en esta población.

Muchas benzodiazepinas “características” se enumeran en el Esquema 4 de la Convención de las Naciones Unidas de

1971. También están en el Esquema IV de la Ley de Sustancias Controladas de Estados Unidos pero no está claro si las benzodiazepinas de diseñador están cubiertas por la Ley de Cumplimiento de Análogos de Sustancias Controladas, 1986. Existen problemas legales similares en casi todos los demás países en el mundo, por lo que se dificulta reducir la disponibilidad de estos nuevos fármacos peligrosos.

**Bjoern Moosmann<sup>1,2</sup>, Leslie A. King<sup>3</sup>,  
Volker Auwärter<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Institute of Forensic Medicine, Forensic Toxicology,  
Medical Center - University of Freiburg, Germany;*

<sup>2</sup>*Hermann Staudinger Graduate School,  
University of Freiburg, Germany;* <sup>3</sup>*Basingstoke, UK*

### Agradecimientos

Este artículo fue producido con el apoyo económico del Programa de Prevención e Información sobre Fármacos de la Unión Europea (JUST/2011/DPIP/AG/3597), el Ministerio Federal Alemán de Salud y la Ciudad de Fráncfort del Meno, Alemania. El contenido de este artículo es responsabilidad única de los autores y de ninguna manera se puede considerar que refleja los puntos de vista de la Comisión Europea.

### Bibliografía

- Schifano F, Orsolini L, Papanti GD et al. Novel psychoactive substances of interest for psychiatry. *World Psychiatry* 2015;14:15-26.
- Moosmann B, Bisel P, Auwärter V. Characterization of the designer benzodiazepine diclazepam and preliminary data on its metabolism and pharmacokinetics. *Drug Test Anal* 2014;6:757-63.
- Moosmann B, Huppertz LM, Hutter M et al. Detection and identification of the designer benzodiazepine flubromazepam and preliminary data on its metabolism and pharmacokinetics. *J Mass Spectrom* 2013;48:1150-9.
- Moosmann B, Hutter M, Huppertz LM et al. Characterization of the designer benzodiazepine pyrazolam and its detectability in human serum and urine. *Forensic Toxicol* 2013;31:263-71.
- Sternbach LH, Randall LO, Banziger R et al. Structure-activity relationships in the 1,4-benzodiazepine series. In: Burger A (ed). *Drugs affecting the central nervous system*. London: Edward Arnold, 1968:237-64.
- Robertson M, Raymon L. Rohypnol/VR and other benzodiazepines. In: LeBeau MA, Mozayani A (eds). *Drug-facilitated sexual assault: a forensic handbook*. London: Academic Press, 2001:89-106.
- Kozel NJ, Adams EH. Cocaine use in America: epidemiologic and clinical perspectives. *Natl Inst Drug Abuse Res Monogr Ser* 1985;61:136-8.
- Bolton J, Cox B, Clara I et al. Use of alcohol and drugs to self-medicate anxiety disorders in a nationally representative sample. *J Nerv Ment Dis* 2006;194:818-25.

DOI 10.1002/wps.20236

# Cuando la pobreza local es más importante que los ingresos: salud mental en grupos minoritarios de barrios pobres

En las siguientes décadas, la población mundial en las zonas urbanas aumentará a 2000-3000 millones de personas (1). En este contexto de población, cada vez hay más evidencia de que los habitantes desfavorecidos socialmente y las personas con una posición minoritaria tienen un alto riesgo de trastornos mentales y morbilidad de salud mental (2,4).

El análisis diferencial a nivel individual y los factores socioeconómicos a nivel de barrio en los ciudadanos nativos ha señalado que el contexto del barrio puede repercutir en la salud mental además de las diferencias individuales en los ingresos y la formación educativa (5). Datos recientes indican que el procesamiento del estrés social es diferente en migrantes en relación con el ámbito urbano, lo que aumenta las posibilidades de efectos aditivos o interactivos de estos factores de riesgo (6). Investigamos los efectos de diferencias individuales en la posición socioeconómica y minoritaria, así como la pobreza y la composición étnica en los barrios urbanos, sobre la salud mental en una población de barrios pobres de Berlín, Alemania.

Se seleccionó a los participantes de registros públicos que comprendían todos los residentes de 11 barrios del distrito central del barrio de Berlín ("Berlin-Mitte") en combinación con una selección local y efecto de bola de nieve (véase los detalles en 7). Nos enfocamos en el mayor grupo minoritario en Berlín, es decir, personas con un antecedente de migración Turca (8). Los respondientes (n= 478) reflejaban la edad promedio y la distribución por géneros dentro de cada uno de los barrios (8). Las variables de los barrios se derivaron de datos de microcensos e incluían la edad y distribución por género, la población de residentes con un estado minoritario (densidad étnica) y la proporción de residentes con bienestar público en las comunidades de barrios locales.

Las entrevistas fueron realizadas en alemán y en turco por entrevistadores capacitados y consistieron en una evaluación sociodemográfica y el Cuestionario de Salud General versión de 28 apartados (GHQ-28) (9).

Utilizamos variables a nivel individual (edad, género sexual, años de formación educativa, ingresos netos mensuales por miembro del hogar y categoría de grupo minoritario) así como variables al nivel de barrio (densidad étnica y porcentaje de residentes con asistencia social dentro de un barrio) para pronosticar la categoría de salud mental en un modelo multinivel utilizando el sistema R para el cálculo estadístico (www.cran.org). Además especificamos un término para la interacción entre un antecedente de migración y los niveles de pobreza locales, lo cual añadimos a los modelos especificados.

En promedio, los sujetos con una categoría de grupo minoritario tenían significativamente menos años de formación educativa, menos ingresos y mayores grados de ansiedad mental. A un nivel individual, la edad creciente ( $\beta_1 = 0,15$ , EE = 0,07;  $p < 0,05$ ), los ingresos decrecientes ( $\beta_1 = -0,86$ , EE = 0,42;  $p < 0,05$ ) y la categoría de grupo minoritario ( $\beta_1 = 3,58$ , EE = 1,78;  $p < 0,05$ ) se asociaron a un incremento en la ansiedad mental.

El efecto más acentuado debido a factores individuales se relacionó con tener un antecedente de migración, lo cual condujo a un aumento de más de 3,5 puntos en el GHQ-28. El efecto de la edad se correspondió con un aumento de aproximadamente 1,5 puntos en el GHQ-28 por década y cada 100 euros de menor ingreso mensual condujo a un aumento de alrededor de 1 punto en el GHQ-28.

Al evaluar los efectos del barrio, el porcentaje de ciudadanos con bienestar público al nivel de barrio contribuyó con la mayor proporción en la varianza de la salud mental ( $\beta_n = 1,12$ , EE = 0,26;  $p < 0,001$ ), lo que se correspondió con aproximadamente 11 puntos en el GHQ-28 por cada incremento del 10% en el porcentaje de residentes que recibían beneficios de asistencia social dentro del barrio. Identificamos crucialmente una interacción significativa entre la categoría de grupo minoritario del individuo y la pobreza a nivel de barrio a un umbral más liberal ( $\beta_{i,n} = 0,50$ , EE = 0,30;  $p < 0,10$ ), lo que indicó que un incremento del 10% en el porcentaje de residentes con asistencia social en el barrio se correspondió con un aumento de aproximadamente 8 puntos en el GHQ-28 en toda la población, y 5 puntos adicionales en el GHQ-28 en residentes con categoría de grupo minoritario.

A nuestro mejor entender, este es el primer estudio que muestra que la pobreza en el barrio, según se indexa por la proporción de residentes en un barrio local con bienestar público, explica una varianza significativamente mayor en la salud mental en personas con antecedentes migratorios por contraposición a los que no tienen estos antecedentes, más allá de los efectos individuales de la edad y los ingresos.

Desde una perspectiva de la salud pública, estos hallazgos pueden tener repercusiones en la prevención de los problemas de salud mental en poblaciones minoritarias de barrios pobres. Bien se podría plantear la hipótesis de que las variables económicas generales y las intervenciones dirigidas a aliviar la pobreza, pueden, al nivel de población, tener una repercusión significativa en la salud mental. Así mismo, las intervenciones dirigidas a aliviar la morbilidad en salud mental específica de residentes integrantes de un grupo minoritario pueden tener que tomar en cuenta los efectos de la pobreza local. A este nivel, las autoridades sanitarias, los expertos en salud pública y los agentes de la psiquiatría comunitaria y la prevención quizá deseen considerar expandir la prestación de servicios de acuerdo con los factores económicos locales.

**Michael A. Rapp<sup>1,2</sup>, Ulrike Kluge<sup>1,3</sup>, Simone Penka<sup>1,3</sup>, Azra Vardar<sup>1</sup>, Marion C. Aichberger<sup>1</sup>, Adrian P. Mundt<sup>1,4</sup>, Meryam Schouler-Ocak<sup>1</sup>, Mike Mösko<sup>5</sup>, Jeffrey Butler<sup>6</sup>, Andreas Meyer-Lindenberg<sup>7</sup>, Andreas Heinz<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Department of Psychiatry and Psychotherapy, Campus Mitte, Charité University Medicine Berlin, Berlin, Germany;

<sup>2</sup>Social and Preventive Medicine, University of Potsdam, Potsdam, Germany; <sup>3</sup>Berlin Institute for Integration and Migration Research, Humboldt University, Berlin, Germany;

<sup>4</sup>*Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Hospital Clínico Universidad de Chile; Escuela de Medicina Sede Puerto Montt, Universidad San Sebastian, Santiago, Chile;* <sup>5</sup>*Institute for Medical Psychology, University of Hamburg, Hamburg, Germany;* <sup>6</sup>*Bezirksamt Berlin-Mitte, Berlin, Germany;* <sup>7</sup>*Central Institute of Mental Health, University of Heidelberg/Medical Faculty, Mannheim, Germany*

## Agradecimientos

Esta investigación fue financiada por becas de la Fundación Volkswagen y el Ministerio Federal Alemán para la Educación y la Investigación (BMBF 01 EL0807). Los primeros dos autores contribuyeron en igual proporción al trabajo.

## Bibliografía

1. United Nations Population Fund. State of world population 2012. By choice, not by chance: family planning, human rights and development. New York: United Nations Population Fund, 2012.
2. Cantor-Graae E, Selten JP. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry* 2005;162:12-24.
3. Ludwig J, Duncan GJ, Genetian LA et al. Neighborhood effects on the long-term well-being of low-income adults. *Science* 2012; 337:1505-10.
4. Heinz A, Deserno L, Reininghaus U. Urbanicity, social adversity and psychosis. *World Psychiatry* 2013;123:187-97.
5. Galea S, Ahern J, Nandi A et al. Urban neighborhood poverty and the incidence of depression in a population-based cohort study. *Ann Epidemiol* 2007;17:171-9.
6. Akdeniz C, Tost H, Streit F et al. Neuroimaging evidence for a role of neural social stress processing in ethnic minority associated environmental risk. *JAMA Psychiatry* 2014;71:672-80.
7. Mundt AP, Aichberger MC, Kliewe T et al. Random sampling for a mental health survey in a deprived multi-ethnic area of Berlin. *Community Ment Health J* 2014;48:792-7.
8. Bezirksamt Mitte von Berlin. Basisdaten zur Bevölkerung und sozialen Lage im Bezirk Berlin-Mitte. [www.berlin.de/ba-mitte/org/gesplanleit/publ\\_liste.html](http://www.berlin.de/ba-mitte/org/gesplanleit/publ_liste.html).
9. Goldberg DP. Manual of the General Health Questionnaire. Windsor: NFER Publishing, 1978.

DOI 10.1002/wps.20221

## Urbanización y la prevalencia de la esquizofrenia en China entre 1990 y 2010

Entre los factores de riesgo ambientales para la esquizofrenia, la evidencia respalda un rol del entorno urbano (1-3). En las últimas décadas, la urbanización ha estado ocurriendo a una escala masiva en países con bajos y medianos ingresos (4,5). Por consiguiente, tiene importancia para la salud pública global explorar cómo la urbanización rápida podría haber afectado a la morbilidad de la esquizofrenia en los países en vías de desarrollo, siendo China un ejemplo principal.

La evidencia epidemiológica en China ha mejorado en las últimas dos décadas y las revistas académicas Chinas se han vuelto accesibles en las bases de datos electrónicas (6). Además, China recientemente experimentó una urbanización y un desarrollo económico a una escala sin precedentes: un 26,4% de los 1.100 millones de habitantes vivían en zonas urbanas en 1990, aumentando a 49,2-49,7 % de 1.300 millones en el 2010 (4,7). Cabe esperar como resultado un aumento significativo de la morbilidad de la esquizofrenia en China.

Para explorar esto, llevamos a cabo un análisis sistemático de la literatura China e inglesa, a través de Infraestructura de Conocimiento Nacional de China, Wanfang y PubMed, para los años de 1990 a 2010. Solo se retuvieron los estudios que habían aplicado una definición de caso basada en el DSM-III o IV, la ICD-9 o 10, o la clasificación china de los trastornos mentales (CCMD-2, 2R o 3).

Con base en criterios de calidad mínima definidos de antemano, se seleccionaron 42 estudios de prevalencia. En gran parte fueron estudios demográficos extensos que por lo general utilizaron un diseño de obtención de datos en dos etapas en las cuales los evaluadores capacitados llevaron a cabo una detección inicial y los psiquiatras efectuaron seguimiento con una evaluación detallada. Se estableció contacto directo con los autores correspondientes de 13 estudios para obtener cualquier información faltante. Desde el punto de vista geográfico, los estudios retenidos abarcaron 21 de las 31 provincias de China Continental, municipios y regiones autónomas. Se aplicaron métodos bayesianos para pronosticar la probabilidad máxima de la prevalencia puntual y la prevalencia en el curso de la vida en las regiones urbanas y rurales de China en los años 1990 y 2010.

Los análisis de los 42 estudios combinaron información de 2.284.957 personas, de las cuales 10.506 tuvieron un diagnóstico de esquizofrenia en el curso de su vida. En las zonas urbanas, la prevalencia puntual ( $\geq 15$  años) del trastorno fue 0,32% (IC del 95%: 0,29 a 0,36) en 1990; 0,47% (IC del 95%: 0,44 a 0,50) en 2000; y 0,68% (IC del 95%: 0,57 a 0,81) en 2010. En cambio, en las zonas rurales, las estimaciones correspondientes fueron 0,37% (IC del 95%: 0,33 a 0,42), 0,36% (IC del 95%: 0,35 a 0,38) y 0,35% (IC del 95%: 0,33 a 0,38). La prevalencia en el curso de la vida ( $\geq 15$  años) en China urbana fue 0,39% (IC del 95%: 0,37 a 0,41) en 1990; 0,57% (IC del 95%: 0,55 a 0,59) en 2000; y 0,83% (IC del 95%: 0,75 a 0,91) en 2010. Las

estimaciones correspondientes para las zonas rurales fueron 0,37% (IC del 95%: 0,34 a 0,40), 0,43% (IC del 95%: 0,42 a 0,44) y 0,50% (IC del 95%: 0,47 a 0,53).

Aplicando estas estimaciones de prevalencia a la población correspondiente de China, hubo 3,09 (IC del 95%: 2,87 a 3,32) millones de personas afectadas durante el curso de la vida en el año de 1990. Veinte siete por ciento de los casos provenían de zonas urbanas, lo que corresponde a la proporción global de residentes urbanos en China para el mismo año (26,4%). Hacia el año 2010, el número de personas afectadas por esquizofrenia aumentó a 7,16 (IC del 95%: 6,57 a 7,75) millones, un incremento de un 132%, en tanto que la población total de China solo aumentó un 18% durante este periodo (4). Así mismo, la contribución de los casos esperados de zonas urbanas a la morbilidad global aumentó de un 27% en 1990 a un 62% en 2010, muy por arriba de la proporción de los residentes urbanos en China en 2010 (49,2 a 49,7%).

Este estudio ayuda a establecer la universalidad del entorno urbano como un factor de riesgo y el grado en el cual afecta a la morbilidad de la esquizofrenia en un país extenso que ha experimentado una urbanización rápida. Dado que se observó que la prevalencia era similar en las regiones rurales y urbanas de China al inicio de la industrialización (a finales de 1980) (8), nuestros hallazgos indican que los mecanismos que impulsan los riesgos de enfermedad en las zonas urbanas probablemente estén relacionados con los estilos de vida urbanos modernos. Las menores tasas de esquizofrenia observadas cuando China estaba menos industrializada son congruentes con los estudios que informaban tasas más bajas de la enfermedad en los países con ingresos bajos y medianos (3).

Este análisis tiene amplias implicaciones. Muchas regiones populosas del mundo, sobre todo en países con ingresos bajos y medianos, están experimentando urbanización a una escala y velocidad que les tomó siglos alcanzar a los países occidentales (9). La urbanización global, por tanto, puede dar lugar a un aumento de la prevalencia global de esquizofrenia a través de mecanismos que necesitan explorarse más a fondo.

**Kit Yee Chan<sup>1,2</sup>, Fei-fei Zhao<sup>3</sup>, Shijiao Meng<sup>3</sup>,  
Alessandro R. Demajo<sup>4,5</sup>, Craig Reed<sup>1</sup>, Evropi Theodoratou<sup>1</sup>,  
Harry Campbell<sup>1</sup>, Wei Wang<sup>3</sup>, Igor Rudan<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Centre for Population Health Sciences and Global Health Academy, University of Edinburgh Medical School, Edinburgh, Scotland, UK; <sup>2</sup>Nossal Institute for Global Health, University of Melbourne, Melbourne, Australia;

<sup>3</sup>Municipal Key Laboratory of Clinical Epidemiology, School of Public Health, Capital Medical University, Beijing, China;

<sup>4</sup>Harvard Global Equity Initiative, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; <sup>5</sup>Copenhagen School of Global Health, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

## Agradecimientos

El estudio fue respaldado por el Nossal Institute of Global Health, University of Melbourne; el 12° Proyecto Nacional de Cinco Años Mayor de China, Australian National Health and Medical Research Council; el Proyecto de Importación y Desarrollo de Talentos de Gran Calibre de las Instituciones Municipales de Beijing, y la Fundación Bill and Melinda Gates. Los primeros tres autores contribuyeron en igual proporción a este estudio.

## Bibliografía

1. Vassos E, Pedersen CB, Murray RM et al. Meta-analysis of the association of urbanicity with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2012; 38:1118-23.
2. Heinz A, Deserno L, Reininghaus U. Urbanicity, social adversity and psychosis. *World Psychiatry* 2013;12:187-97.
3. Saha S, Chant D, Welham J et al. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med* 2005;2:e141.
4. United Nations Population Division. Total population; urban and rural population. New York: United Nations Population Division, 2013.
5. Cohen B. Urbanisation in developing countries: current trends, future projections, and key challenges for sustainability. *Technol Soc* 2006;28:63-80.
6. Xia J, Wright J, Adams CE. Five large Chinese biomedical bibliographic databases: accessibility and coverage. *Health Info Libr J* 2008;25:55-61.
7. Peng X. China's demographic history and future challenges. *Science* 2011;333:581-7.
8. Yang LH, Phillips MR, Li X et al. Employment outcome for people with schizophrenia in rural v. urban China: population-based study. *Br J Psychiatry* 2013;203:272-9.
9. Wei Y. Urban policy, economic policy, and the growth of large cities in China. *Habitat Int* 1994;18:53-65.

DOI 10.1002/wps.20222

## Obituario: Juan José López-Ibor (1941-2015)

### NORMAN SARTORIUS

Association for Improvement of Mental Health  
Programmes, Geneva, Switzerland

En 1996, el padre de Juan José López-Ibor fue anfitrión del 4º Congreso Mundial de Psiquiatría en Madrid. Lo escuché hablar y me sorprendió la amplitud de sus conocimientos y el estilo cosmopolita que adoptó con facilidad, y a la vez manteniéndose armonioso con las tradiciones y la cultura de España.

Juan José trató de emular a su padre en la selección de su profesión, en sus vínculos internacionales, en los temas que seleccionó para estudiar (como la psicopatología), en su lealtad y trabajo en la WPA (de la cual llegó a ser presidente en el trigésimo aniversario en que su padre había sido elegido presidente) y en múltiples otras formas. También admiraba a su madre, una academia consumada y madre dedicada a él y a sus 11 hermanos y hermanas, y una persona cuya sabiduría continuó influyendo en su carrera y actividad ulterior.

Sin embargo, al tratar de emular a su padre, Juan José lo superó. Una persona singular y extraordinaria, hizo contribuciones importantes a la psiquiatría, a la medicina general y a la ciencia, estableció una red mundial de amigos colaboradores y educó a generación tras generación de psiquiatras y estudiantes de medicina.

Con un dominio de los principales idiomas europeos y supercapacitado en psiquiatría en Alemania, Francia, Suiza y España, acumuló conocimientos y experiencia sobre una amplia variedad de temas, que fluctuaron desde la filosofía hasta la ecología y desde el psicoanálisis hasta las neuroimágenes. Podía hablar sobre una gran variedad de temas, adornando las series de hechos con anécdotas y puntos de vista personales que hacían que sus charlas se parecieran a un árbol de navidad con luces iluminando las ramas y con muchos adornos sorprendentes que lo hacían a uno querer escuchar más y más.

Todas estas características ganaron fuerza y significado del humanismo que en todo momento fue un factor dominante que determinó la actividad y pensamiento de Juan José. Actuó en consonancia con sus convicciones y profundo sentido de justicia, luchando por los derechos o las personas con enfermedades mentales y en contra del abuso que con tanta frecuencia experimentaban. Lo hacía con fuerza y también con una determinación clara de mejorar la situación en vez de quedarse en castigar a los que eran responsables de la situación que necesitaba mejorarse. Un buen ejemplo de la implementación de esta actitud fue el mejorar los programas de capacitación para psiquiatras que resultaron de la visita tan exitosa de un grupo de la WPA a China en la época en que los miembros de Falun Gong protestaban por la forma en que los miembros de la secta eran tratados y considerados mentalmente enfermos. Su apoyo y contribución al desarrollo de la Declaración de Madrid, que rige la conducta profesional de psiquiatras, es otro ejemplo de su compromiso con la justicia y el ejercicio ético de la medicina.

Tuve el placer de trabajar con Juan José en el curso de muchos años – primeramente mientras desarrollamos colaboraciones entre el programa de salud mental de la Organización Mundial de la Salud y el departamento de Juan José (y su red local e internacional) y después durante muchos años de trabajo conjunto en la WPA. El proyecto de elaborar el capítulo de trastornos mentales de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (que él y sus colaboradores tradujeron al español) ampliamente utilizó la notable capacidad ejemplar de Juan José en organizar la transferencia de conocimiento al ejercicio clínico. Hizo arreglos para que se presentase la entonces nueva clasificación en una serie de congresos científicos en todo el país, se aseguró de la distribución de copias

impresas a todos, concibió programas de capacitación en el empleo de la clasificación de las diferentes categorías por profesionales de la salud mental, habló sobre ello en diversos congresos profesionales importantes, tanto en España como en otros países de habla hispana. El programa tuvo tanto éxito que se convirtió en el modelo para la introducción de cambios similares en el ejercicio clínico de otra serie de programas de salud mental en diferentes países.

Hace varios años Juan José fue afectado por una enfermedad que no respondió al tratamiento y que tarde o temprano nos lo arrebató. El comprendía que el pronóstico de su enfermedad era desfavorable y que sus días estaban contados. Su reacción al saber esto fue admirable. Continuó con su trabajo, asistía a congresos científicos, escribía sobre diversos temas y sobre todo conservó su capacidad para reír y ser jovial, agradable en su compañía y admirable en sus capacidades. Su forma de lidiar con su enfermedad fue otra manera más de confirmar la grandeza que sólo a algunos se les da.

Sería fácil enumerar los múltiples programas y proyectos en los cuales el profesor López-Ibor desempeñó un papel importante y recordar los temas de sus múltiples publicaciones y conferencias. No hice esto porque considero que el legado más importante que dejó es el haber sido un ejemplo de una persona que ha alcanzado el apogeo de la capacidad profesional y a la vez conservado y continuado demostrando su humanismo, sentido de justicia y compromiso con los principios éticos que debieran regir nuestra profesión.

Lo extrañaré, no sólo como un modelo del cual siempre puede uno aprender y tomar inspiración, sino también como el buen amigo que siempre se preocupó y fue optimista, audaz e ingenioso, generoso y atento.

DOI 10.1002/wps.20224

# WPA – Justicia social para el enfermo mental

**DINESH BHUGRA**

President, World Psychiatric Association

Me siento verdaderamente honrado y humilde de asumir esta función. Casi nueve meses de estar en este cargo y me doy cuenta cuán arduo es el trabajo que mis predecesores han invertido a través de los años y me gustaría agradecerles por su participación y esfuerzos en hacer de esta organización lo que es.

Después de la publicación del Plan de Acción para 2014-2017 de la WPA en el número de octubre de 2014 de *World Psychiatry* (1), vale la pena de recordar que la Asamblea General en Madrid aprobó este programa, que tiene como propósito resaltar la agenda de la salud pública mental. Sus temas constituyen el centro de la justicia social para las personas con enfermedades mentales. El objetivo es mejorar los resultados y las posibilidades de restablecimiento.

No hay motivo por el cual las personas con enfermedades mentales deban fallecer 15 a 20 años más jóvenes y afrontar la discriminación y el prejuicio. Se han identificado 5 temas paralelos. Estos son: a) la violencia interpersonal doméstica basada en el género; b) el abuso sexual, físico y emocional del niño; c) la atención a la salud mental en prisioneros; d) la atención a la salud mental de grupos desfavorecidos como son ancianos; lesbianas, homosexuales, bisexuales e individuos transgénero; los que tienen discapacidades intelectuales, migrantes, refugiados y solicitantes de asilo y e) promoción de la salud mental para todos.

Aunque estas cinco vertientes son verticales, también forman una base horizontal y para cada una de ellas se ha asignado una Comisión Presidencial. Los detalles de las Comisiones están disponibles directamente conmigo o con la secretaria de la WPA. El objetivo es dar a conocer informes en los congresos internacionales. Si algún individuo o grupo desea participar en esto, por favor no tituben en ponerse en contacto con la Secretaría.

Por primera vez, el Foro Económico Mundial asignó un Consejo de Agenda Global sobre Salud Mental y esto me brinda la oportunidad singular de trabajar con una serie de participantes clave para desarrollar y consumir el programa

en salud mental. La WPA está trabajando muy estrechamente con la Organización Mundial de la Salud para desarrollar y proporcionar este programa en salud mental. Se me invitó para exponer en la Cumbre de Salud H20 en Melbourne como un prelude a la Cumbre de G20 en Brisbane y creo vehemente que en todo el mundo estamos llegando a un punto en el que se está tomando seriamente la salud mental. Todos tenemos una función que desempeñar y una vez más recomendaría que establecieran contacto con sus autoridades sanitarias para asegurarse de que con frecuencia sean otros interesados como los ministros de educación, economía o trabajo quienes se interesen más en lograr que las familias reanuden sus trabajos.

Existen ejemplos de otros países que podemos tratar de emular. Sin embargo, la clave para todo esto es la justicia social. Justicia social significa que pacientes con enfermedades mentales deben tener los mismos derechos a empleo, alojamiento, funcionamiento y resultados sociales y restablecimiento que los que padecen enfermedades físicas.

La página web de la WPA se está renovando y reconstruyendo con miras a que sea más interactiva y fácil de utilizar. También establecido una Comisión Presidencial para desarrollar la presencia de la organización en los medios sociales. Se ha establecido otra Comisión Presidencial sobre educación al público y estoy encantado de que A. Sharma de la India la esté dirigiendo. A. Tasman está dirigiendo la Comisión Presidencial para establecer una cualificación en la colaboración con nuestros centros colaborativos y asociados de las universidades. Estoy decidido a lograr la participación de los psiquiatras novicios en diversos comités y actividades de la WPA y, según se acordó con el Comité Ejecutivo, tendrán una capacidad de observadores en todos los comités permanentes y operativos.

El nuevo Comité Ejecutivo ha tenido dos reuniones desde la elección y todos estamos ávidos de trabajar en conjunto para proporcionar valor añadido a las organizaciones miembro de la WPA en diversos niveles.

Como ya lo saben, el Profesor Juan José López-Ibor falleció el 12 de enero de 2015. Fue un verdadero gigante de la psi-

quiatria española y de la psiquiatría mundial. El Comité Ejecutivo y toda la organización lo echará de menos. Sus contribuciones son parte de su legado y formarán parte de la psiquiatría mundial durante las próximas décadas. Todos estamos inmensamente agradecidos por sus contribuciones tanto a la investigación de la psiquiatría como a las políticas y desarrollo en diversos niveles. A un nivel más personal, estoy realmente agradecido por su apoyo, ayuda y amistad y echaremos de menos sus consejos sabios. Nuestros pensamientos están con su familia y amigos y que su alma descansa en paz.

Antes del reciente Congreso Nacional de la WPA en Hong Kong, tuve la oportunidad de reunirme con el Secretario de Salud así como el Secretario de Atención Social para discutir cuáles cambios se necesitan para mejorar los servicios en Hong Kong. He tenido reuniones similares en el Reino Unido. En el congreso anual reciente de la Sociedad Psiquiátrica Hindú, se presentaron algunas de las investigaciones más interesantes y trabajos que se están realizando en la India y en la región. Estas observaciones ilustran que existe una oportunidad en la que debiéramos estar aprendiendo unos de otros en torno a lo que es el mejor ejercicio psiquiátrico para nuestros pacientes.

Se están haciendo preparativos para el Congreso Internacional de la WPA en Bucarest y un Congreso Regional en Osaka y tengo grandes esperanzas de que el mayor número de miembros que sea posible asistirán a estos de manera que podamos continuar aprendiendo unos de otros.

Tengo un gran interés en escuchar de nuestros miembros y asociaciones sus opiniones con respecto a cuál es el valor añadido de la WPA. Así que por favor tengan la confianza de ponerse en contacto con ideas sobre cómo podemos mejorar la organización y la comunicación tanto dentro de la organización como con otros organismos y organizaciones.

## Bibliografía

1. Bhugra D. The WPA Action Plan 2014-2017. *World Psychiatry* 2014;13:328. DOI 10.1002/wps.20225

# Una actualización sobre las actividades de las Secciones Científicas de la WPA

**AFZAL JAVED**

WPA Secretary for Sections

Las Sesiones Científicas continúan teniendo una posición destacada en el trabajo de la WPA, sobre todo para promover y difundir los conocimientos científicos en todo el mundo. El número actual de secciones ha aumentado a 69, después del establecimiento de la nueva Sección sobre Psiquiatría del VIH/SIDA, cuyo presidente es M.A. Cohen.

Las secciones de la WPA disfrutan de un formidable grado de independencia dentro del marco de referencia de estatutos y reglamentos de la WPA (1,2). El trabajo de la sección es respaldado por un Comité Operativo dirigido por el Secretario de las Secciones.

En el Congreso Mundial de Psiquiatría de 2014 en Madrid, los jefes de las secciones asistieron a una reunión especial durante la cual se presentaron informes en torno a las actividades implementadas en el trienio 2011-2014. Los resultados de una encuesta de la WPA demostraron que la mayor parte de las secciones eran completamente funcionales durante ese periodo. La organización de las secciones en las reuniones patrocinadas y copatrocinadas por la WPA resultaron ser la actividad más común (implementada por un 88% de las Secciones). También hubo un notable aumento en el número de congresos copatrocinados por la WPA organizados por las Secciones individuales durante 2011-2014. El número de tales reuniones copatrocinadas por la WPA y congresos (sea organizados como una reunión independiente o respaldados por una de las Secciones Científicas de la WPA) alcanzó un número muy elevado (39 reuniones en comparación con 17 reuniones en el trienio 2008-2011). Dentro del Congreso Mundial, 65 simposios y 22 seminarios fueron organizados por las secciones.

Algunas Secciones Científicas han producido declaraciones de postura durante el trienio (por ejemplo, la de los exámenes médicos independientes por la Sección de Psiquiatría Forense) y otros han implementado cursos de capacitación para residentes (por ejemplo, los

implementados por la Sección sobre Religión, Espiritualidad y Psiquiatría).

Varias secciones también se han vinculado oficialmente con revistas científicas internacionales. Estas son *Journal of Affective Disorders*, *Psychopathology*, *Academic Psychiatry*, *History of Psychiatry*, *Personality and Mental Health*, *the Journal of Mental Health Policy and Economics*, *the International Journal of Mental Health*, *the Journal of Intellectual Disability Research*, *Activitas Nervosa Superior*, *Psychiatry in General Practice*, *Transcultural Psychiatry* and *the Archives of Women's Mental Health*.

La encuesta también reveló que los integrantes de la WPA cuentan con considerable información sobre las actividades de las Secciones Científicas de la WPA, y un 60% de las sociedades integrantes que respondieron, evaluaron el impacto y la visibilidad de estas actividades como "excelentes" o "satisfactorias", en tanto que la calidad de estas actividades se evaluó como "excelente" o "satisfactoria" por el 65% de todos los respondientes.

El Plan de Acción de la WPA para 2014-2017 (3) también fue discutido durante el congreso en Madrid, con especial énfasis en el rol futuro de las Secciones para desarrollar el tema de promoción de la salud mental como una acción dirigida. Las Secciones han comenzado de hecho a planear diversas actividades en busca de una serie de aspectos de este campo específico, con un enfoque principal en producir hojas informativas educativas para el público general, actualizando la página web de la WPA, preparando diapositivas y material educativo para profesionales, desarrollando diapositivas y material educativo para estudiantes de medicina, proporcionando recomendaciones para el desarrollo de programas para los residentes en psiquiatría, produciendo directrices y declaraciones de consenso, organizando Sesiones Científicas en los congresos de la WPA, identificando temas para la colaboración intersectorial, implementando algunos proyectos intersectoriales conjuntos y fortaleciendo vínculos con otras organizaciones profesionales afines.

Las Secciones también continúan teniendo sus elecciones cada 3 años y es

reconfortante notar que la mayor parte de ellas han elegido a nuevos miembros en estos puestos. Esto ciertamente ayudará a la WPA a promover el liderazgo y la participación de psiquiatras jóvenes en el trabajo de la Asociación.

Habrá una participación destacada de las secciones científicas en el próximo Congreso Internacional de la WPA en Bucarest (junio de 2015). También se tiene planeado ahí un Foro Intersectorial sobre el tema de la psiquiatría en los ancianos y también tendrá lugar dos programas de enseñanza educativa y capacitación entre las secciones.

Los jefes y miembros de las Secciones también están contribuyendo ampliamente a la revista oficial de la WPA *World Psychiatry* (4-18). Su interés y participación en el desarrollo del capítulo sobre trastornos mentales de la ICD-11 es otra contribución que se está dando en el campo de la psiquiatría (19,20).

Se espera que el entusiasmo de las secciones científicas por su trabajo en la WPA continúe y aporte más contribuciones a la calidad del conocimiento científico y el desarrollo de enfoques innovadores en el ejercicio clínico de la psiquiatría.

## Bibliografía

1. Javed A. WPA Scientific Sections. *World Psychiatry* 2013;12:278.
2. Javed A. News from WPA Scientific Sections. *World Psychiatry* 2014;13:205.
3. Bhugra D. The WPA Action Plan 2014-2017. *World Psychiatry* 2014;13:328.
4. Economou M, Madianos M, Peppou LE. Suicidal ideation and reported suicide attempts in Greece during the economic crisis. *World Psychiatry* 2013;12:53-9.
5. Berrios GE, Markova IS. Is the concept of "dimension" applicable to psychiatric objects? *World Psychiatry* 2013;12:76-8.
6. van Praag HM. Religiosity, a personality trait to be reckoned within psychiatry. *World Psychiatry* 2013;12:33-4.
7. Dein SL. Religion and mental health: the contribution of anthropology. *World Psychiatry* 2013;12:34-5.
8. Moreira-Almeida A. Religion and health: the more we know the more we need to know. *World Psychiatry* 2013;12:37-8.
9. Lopez-Ibor JJ Jr, Lopez-Ibor MI, Gonzalez-Vives S et al. Disentangling comple-

- xities in the relationship between religion and psychiatry. *World Psychiatry* 2013; 12:42-3.
10. Verhagen PJ. A “complex” subject matter asks for a clear lead. *World Psychiatry* 2013;12:43.
  11. Christodoulou NG, Christodoulou GN. Management of the psychosocial effects of economic crises. *World Psychiatry* 2013;12:78.
  12. Rondon MB. Priority issues in women’s mental health. *World Psychiatry* 2013;12: 275-6.
  13. Fleischhacker WW. Adherence/compliance: a multifaceted challenge. *World Psychiatry* 2013;12:232-3.
  14. Carli V, Hoven CW, Wasserman C et al. A newly identified group of adolescents at “invisible” risk for psychopathology and suicidal behavior: findings from the SEYLE study. *World Psychiatry* 2014; 13:78-86.
  15. Bertelli MO, Salvador-Carulla L, Scuticchio D et al. Moving beyond intelligence in the revision of ICD-10: specific cognitive functions in intellectual developmental disorders. *World Psychiatry* 2014;13: 93-4.
  16. Moussaoui D. When psychiatrists are forced to deal with religion in daily practice. *World Psychiatry* 2014;13:203-4.
  17. Fountoulakis KN, Moller H-J. Are anti-depressants clinically useful? Conclusion of a decade of debate. *World Psychiatry* 2014;13:201-2.
  18. Economou M, Peppou LE, Souliotis K et al. Gambling and the enduring financial recession in Greece. *World Psychiatry* 2014;13:324.
  19. Bucci P. WPA partnership with the World Health Organization in the development of the ICD-11 chapter on mental disorders. *World Psychiatry* 2013;12:87-8.
  20. Volpe U. WPA contribution to the development of the chapter on mental disorders of the ICD-11: an update. *World Psychiatry* 2013;12:183-4.

DOI 10.1002/wps.20226

