

World Psychiatry

Edición en Español

REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN MUNDIAL DE PSIQUIATRÍA (WPA)

Volumen 16, Número 2



2018

EDITORIAL

Por qué la utilidad clínica de las categorías diagnósticas en psiquiatría es intrínsecamente limitada y cómo podemos utilizar nuevos enfoques para complementarlas
M. MAJ 121

ARTÍCULOS ESPECIALES

Metodología de muestreo de la experiencia en la investigación de la salud mental: nuevos conceptos y avances técnicos
I. MYIN-GERMEYS, Z. KASANOVA, T. VAESSEN Y COL. 123

Más allá del concepto de “estado mental de riesgo”: transición a la psiquiatría transdiagnóstica
P.D. MCGORRY, J.A. HARTMANN, R. SPOONER Y COL. 133

PERSPECTIVAS

Robustez y reproducibilidad de redes en psicopatología
D. BORSBOOM, D.J. ROBINAUGH, THE PSYCHOSYSTEMS GROUP Y COL. 143

Envejecimiento biológico acelerado en los trastornos mentales graves
O.M. WOLKOWITZ 144

Muerte asistida por médico en psiquiatría
P.S. APPELBAUM 145

La literatura empírica emergente sobre psicopatología y terrorismo
E. CORNER, P. GILL 147

FÓRUM – ¿ES FAVORABLE EL COCIENTE RIESGO-BENEFICIO DEL TRATAMIENTO ANTIPSICÓTICO A LARGO PLAZO PARA LA MAYORÍA DE LAS PERSONAS CON ESQUIZOFRENIA Y QUÉ PODEMOS HACER PARA MEJORARLO?

¿Cuál es el cociente riesgo-beneficio del tratamiento antipsicótico a largo plazo en personas con esquizofrenia?
C.U. CORRELL, J.M. RUBIO, J.M. KANE 149

Comentarios

Expectativas y conocimiento crecientes requieren un uso más sutil de los antipsicóticos profilácticos
R.M. MURRAY, M. DI FORTI 161

Tratamiento antipsicótico a largo plazo de la esquizofrenia: ¿Ayuda o daño en un periodo de 20 años?
M. HARROW, T.H. JOBE 162

Efectos modificadores de enfermedad de fármacos antipsicóticos en la esquizofrenia: una perspectiva clínica y neurobiológica
J.A. LIEBERMAN 163

“¿Necesitaré tomar estos medicamentos por el resto de mi vida?”
S.R. MARDER, M.F. ZITO 165

¿Hay evidencia convincente de que se debieran modificar las guías para el tratamiento de la esquizofrenia a largo plazo?
S. LEUCHT 166

Tratamiento de mantenimiento antipsicótico en la esquizofrenia y la importancia de prevenir la recaída
R. EMSLEY 168

El tratamiento de la esquizofrenia con antipsicóticos a largo plazo: un debate perenne
W.W. FLEISCHHACKER 169

Fármacos antipsicóticos: retos y orientaciones futuras
O.H. HOWES, S.J. KAAAR 170

Oportunidades infrautilizadas para optimizar el manejo de la medicación en el tratamiento a largo plazo de la esquizofrenia
M. ISOHANNI, J. MIETTUNEN, E. JÄÄSKELÄINEN Y COL. 172

ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN

El estudio de campo de la fiabilidad de los diagnósticos de trastornos mentales con gran morbilidad para el desarrollo de la ICD-11: resultados en pacientes adultos en contextos psiquiátricos de 13 países
G.M. REED, P. SHARAN, T.J. REBELLO Y COL. 174

¿Utilizan los profesionales de la salud mental las clasificaciones diagnósticas en la forma que creemos que lo hacen? Una encuesta global
M.B. FIRST, T.J. REBELLO, J.W. KEELEY Y COL. 187

Falta de evidencia a favor de intervenciones preventivas específicas en la psicosis: network metanálisis
C. DAVIES, A. CIPRIANI, J.P.A. IOANNIDIS Y COL. 196

Trastornos mentales en niños de 7 años con alto riesgo familiar de desarrollar psicosis del espectro de la esquizofrenia o trastorno bipolar – el Estudio Danés de Alto Riesgo y Resiliencia - VIA 7, un estudio de cohorte basado en la población
D. ELLERSGAARD, K.J. PLESSEN, J.R. JEPSEN Y COL. 210

PUNTOS DE VISTA

El self y la esquizofrenia: estado actual e implicaciones diagnósticas
J. PARNAS, M. ZANDERSEN 220

La paradoja de la anhedonia en el espectro de la esquizofrenia
G.P. STRAUSS, A.S. COHEN 221

Servicios facilitados por pacientes o expacientes a otros pacientes de salud mental en 2018: ¿En pañales o en la adolescencia?
M. FARKAS, W. BOEVINK 222

El síndrome de acumulación compulsiva ha llegado finalmente, pero hay muchos retos por delante
D. MATAIX-COLS, L. FERNÁNDEZ DE LA CRUZ 224

CARTAS AL EDITOR 226

NOTICIAS DE LA WPA 236

World Psychiatry

Edición en Español

REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN MUNDIAL DE PSIQUIATRÍA (WPA)

Volumen 16, Número 2  2018

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

EDICIÓN ORIGINAL

Editor: M. Maj (Italy)

Editorial Board: H. Herrman (Australia), A. Javed (UK/Pakistan), R.A. Kallivayalil (India), A. Soghoyan (Armenia), M. Takeda (Japan), R. Ng (Hong Kong-China), M. Botbol (France), T.G. Schulze (Germany).

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

EDICIÓN ESPAÑOLA

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

©Copyright World Psychiatric Association

©Traducción al castellano Ergon

ISSN: 1697-0683

Reservados todos los derechos.

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

Traducción: TransMed, LLC

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

Por qué la utilidad clínica de las categorías diagnósticas en psiquiatría es intrínsecamente limitada y cómo podemos utilizar nuevos enfoques para complementarlas

Cada vez resulta más evidente que se ha exagerado la utilidad de las categorías diagnósticas en psiquiatría. A estas categorías inicialmente se les atribuyeron implicaciones de que señalaban un tratamiento específico y de manera prospectiva una causa o patogenia específica, en analogía completa con otras ramas de la medicina. Más recientemente, se les ha atribuido de manera más moderada implicaciones pragmáticas relativas, no absolutas, como guía para formular un plan de manejo y prever desenlaces (los dos principales elementos de la “utilidad clínica”)¹. El concepto fundamental ha sido que estamos lidiando con “patrones” de experiencias intercorrelacionadas comunicadas (en jerga médica, síntomas) y conductas observadas (en jerga médica, signos) que permiten inferencias significativas sobre su curso y manejo adicional, mientras que no hay ninguna premisa de que estos patrones sean todos “clases naturales” (es decir, entidades patológicas definidas que marcan una verdadera división en la naturaleza)². De hecho, mejorar la utilidad clínica de los diagnósticos psiquiátricos se ha declarado como el principal objetivo tanto del DSM-5 como, aun de manera más explícita, la ICD-11³.

Lamentablemente, incluso esas implicaciones más moderadas de las categorías diagnósticas en psiquiatría han resultado exageradas. Esto no quiere decir que nuestros diagnósticos actuales no tengan implicaciones claras por lo que respecta a elección de tratamiento y predicción de los resultados. Sin embargo, el hecho es que estas implicaciones son menos significativas que lo que originalmente se creía y que todavía presuponen casi todas las guías de tratamiento. Una reflexión clara de esta situación puede hallarse en la evaluación realizada por First et al⁴ que aparece en este número de la revista, en la cual una extensa muestra de usuarios de la ICD-10 o de alguna edición del DSM calificaron estos sistemas diagnósticos como sistemas con la más baja utilidad para “seleccionar un tratamiento” y “evaluar un probable diagnóstico”, mientras que se percibe que son mucho más útiles para cumplir requisitos administrativos, comunicarse con otros profesionales de la salud y para capacitar a residentes o estudiantes. De hecho, tanto la evidencia derivada de investigación como la experiencia clínica nos dicen que pacientes que comparten el mismo diagnóstico psiquiátrico suelen responder de manera diferente a un determinado tratamiento, y que pacientes con diferentes diagnósticos psiquiátricos pueden responder de un modo similar a un determinado tratamiento (sin mencionar la amplia variabilidad de resultados en personas en que se establece el mismo diagnóstico).

En la actualidad se están desarrollando enfoques alternativos a la ICD y el DSM. Por lo general presuponen: a) que el campo de la psicopatología puede describirse de manera más eficiente en términos de dimensiones, o b) que los fundamentos neurobiológicos de los trastornos mentales debieran ser los principales factores que determinen las clasificaciones psiquiátricas. Se

están planteando estos enfoques alternativos, tanto a nivel de todo el campo de la psicopatología (respectivamente, mediante proyectos como la Taxonomía Jerárquica de la Psicopatología, HiTOP⁵ y los Criterios de Dominios de Investigación, RDoC⁶) y a nivel de áreas específicas de la psicopatología (respectivamente, a través de modelos como el “espectro de la psicosis transdiagnóstica”⁷ y el “gradiente del neurodesarrollo”⁸).

Estos enfoques, para que realmente surjan en el futuro como una alternativa práctica al diagnóstico basado en la ICD y el DSM, tendrán que demostrar: a) que son adecuadamente aplicables en la práctica clínica ordinaria (también en diversos contextos clínicos y utilizados por diferentes categorías de profesionales) y b) son realmente más clínicamente útiles que las prácticas diagnósticas actuales, es decir, más eficientes para guiar la elección del tratamiento y la predicción de los desenlaces. Esta evidencia no está disponible por el momento.

Sin embargo, ¿son realmente estos enfoques “alternativos” a los sistemas del DSM y la ICD, como se suele proponer que lo son? Creo que es necesario aclarar que, en la práctica psiquiátrica, “diagnóstico” (es decir, la aplicación a un caso individual de una determinada categoría o “tipo” de una clasificación) es (o debería ser) solo un paso en el proceso encaminado a la formulación del plan de tratamiento y del pronóstico. El otro paso es (o debería ser) la caracterización adicional del caso individual con respecto a una serie de variables adicionales. Este segundo paso es por lo menos tan importante como “el diagnóstico” en las elecciones de manejo y la previsión de los resultados. Dado la improbabilidad de que la gran mayoría de nuestras categorías diagnósticas actuales representen “clases naturales” (y la minoría que puede aproximarse a ese modelo probablemente es heterogénea desde el punto de vista de la etiopatogenia), la información que se transmite con el término “diagnóstico” (es decir, el “tipo” al cual puede redirigirse en grado variable al paciente) es en sí insuficiente para fines terapéuticos y de pronóstico. De ahí la necesidad de una caracterización psicopatológica más detallada del caso individual, y también de una exploración de lo que está más allá del “patrón” que hemos aplicado en ese caso específico, con respecto a la vulnerabilidad y los factores protectores.

El hecho es, no obstante, que hasta ahora el primer paso (diagnóstico) ha recibido mucha atención, con la producción de varias generaciones de herramientas que proporcionan guía sistemática al profesional clínico, mientras que el segundo paso (caracterización adicional del caso individual) en gran parte se ha ignorado y, por consiguiente, ha generado una variabilidad en su implementación entre profesionales clínicos, que no es menos importante y perjudicial que la descrita para el primer paso en la década de 1970. El interés en las categorías diagnósticas en la mayor parte de la investigación y prácticamente en todas las guías clínicas, así como el énfasis en intervenciones farmaco-

lógicas, para las cuales se puede proponer más fácilmente una relación simplista y estereotípica entre “diagnóstico” y “tratamiento”, ciertamente ha contribuido a esta situación.

Bien, se podría aducir que los enfoques “alternativos” antes señalados pueden no tener una probabilidad importante en el futuro de “reemplazar” nuestras prácticas diagnósticas actuales (es decir, tomar su lugar en el primer paso del proceso antes mencionado), mientras que es mucho más probable que mejore significativamente el segundo paso (la caracterización adicional del caso individual) complementando así los diagnósticos actuales.

¿Cuáles son, o pueden ser, en realidad los elementos principales de este segundo paso? Ellos incluyen la caracterización del caso individual con respecto a las dimensiones psicopatológicas relevantes y posiblemente a la etapa actual de desarrollo del trastorno diagnosticado (véase McGorry et al⁹ en este número de la revista); una evaluación de la gravedad del cuadro clínico que sea menos genérica y más basada en evidencia que la que actualmente proporcionan la ICD y el DSM; la exploración de variables precedentes, como los antecedentes familiares de enfermedades mentales, otros factores parentales, factores perinatales, exposiciones tempranas a factores ambientales, desarrollo psicomotor, ajuste social prepatológico, antecedentes psicopatológicos y posiblemente en el futuro, calificaciones de riesgo poligénico; y la evaluación de variables concomitantes como rasgos de personalidad, funcionamiento cognitivo, funcionamiento social (incluidos los recursos personales como la resiliencia y las estrategias de adaptación), signos neurológicos blandos, abuso de sustancias, exposición reciente a factores ambientales y posiblemente en el futuro, marcadores biológicos. Es con respecto a la evaluación de estos últimos elementos que los profesionales clínicos necesitan hoy día una guía sistemática que los sistemas diagnósticos actuales y las herramientas relacionadas no proporcionan, o no lo hacen en forma satisfactoria (por tanto, contribuyen a una práctica terapéutica que, al guiarse solo en una designación diagnóstica, es sobresimplificada y estereotípica.

Por consiguiente, vislumbro que los enfoques que en la actualidad se consideran como alternativas a la ICD y al DSM pueden, en el futuro, no resultar una base para una reclasificación clínicamente útil de la psicopatología, sino que elementos de estos enfoques pueden incorporarse cada vez más en la caracterización adicional del caso individual, lo que es por lo menos tan importante como la aplicación de una designación diagnóstica en las elecciones de manejo y formulación del pronóstico.

El mensaje puede ser, por tanto, que no necesitamos categorías diagnósticas actuales (que ciertamente pueden mejorarse bastante, pero sin las cuales nos perderíamos en un *mare magnum* de variables, o presentadas con formulaciones sintéticas que son menos eficientes, además de ser potencialmente controvertibles y no arraigadas en la tradición clínica), sino que esas categorías son intrínsecamente insuficientes para lograr los objetivos de “utilidad clínica” del DSM-5 y la ICD-11, pues el hecho de que el diagnóstico es solo un paso en el proceso que conduce a los objetivos clave de la formulación óptima del plan de tratamiento (especialmente si esto no incluye únicamente la selección de un medicamento) y la predicción de los desenlaces (sobre todo si esto significa abarcar no solo variables clínicas, sino también elementos concernientes al funcionamiento social y el restablecimiento personal).

Deberíamos comenzar a promover la construcción y validación –además de entrevistas estructuradas que conduzcan a un determinado diagnóstico– de herramientas que guíen al profesional clínico de manera sistemática en la caracterización del caso individual, con interés especial en la evaluación de dimensiones psicopatológicas, la evaluación fiable de la gravedad del cuadro clínico y la exploración de una serie de variables antecedentes y concomitantes. Deberíamos de tratar de incorporar en este esfuerzo –ya ahora y cada vez más en el futuro– elementos de los enfoques que en la actualidad se presentan como alternativas a la ICD y el DSM. Todo el campo de la salud mental debiera contribuir idealmente a este empeño, declarando una moratoria al autoderrotismo y las pugnas parroquiales.

Mario Maj

Department of Psychiatry, University of Campania “L. Vanvitelli”, Naples, Italy

1. Jablensky A. *World Psychiatry* 2016;15:26-31.
2. Maj M. *World Psychiatry* 2016;15:1-2.
3. Reed GM. *Prof Psychol Res Pr* 2010;41:457-63.
4. First MB, Rebelló TJ, Keeley JW. *World Psychiatry* 2018;17:187-95.
5. Kotov R, Krueger RF, Watson D et al. *World Psychiatry* 2018;17:24-5.
6. Cuthbert BN. *World Psychiatry* 2014;8:28-35.
7. van Os J, Reininghaus U. *World Psychiatry* 2016;15:118-24.
8. Owen MJ, O'Donovan MC. *World Psychiatry* 2017;16:227-35.
9. McGorry PD, Hartmann JA, Spooner R et al. *World Psychiatry* 2018;17:133-42.

DOI:10.1002/wps.20512

Metodología de muestreo de la experiencia en la investigación de la salud mental: nuevos conceptos y avances técnicos

INEZ MYIN-GERMEYS¹, ZUZANA KASANOVA¹, THOMAS VAESSEN¹, HUGO VACHON¹, OLIVIA KIRTLEY¹, WOLFGANG VIECHTBAUER^{1,2}, ULRICH REININGHAUS^{2,3}

¹Center for Contextual Psychiatry, Department of Neurosciences, KU Leuven, Leuven, Belgium; ²School for Mental Health & Neuroscience, Maastricht University, Maastricht, The Netherlands; ³Center for Epidemiology and Public Health, Health Service and Population Research Department, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK

En el campo de la salud mental, se reconoce cada vez más que el estudio de los síntomas psiquiátricos en el contexto de la vida cotidiana, utilizando la metodología de muestreo de la experiencia (ESM), puede contribuir con elementos importantes y necesarios a los métodos de investigación más habituales. La ESM, una técnica de autonotificación estructurada en diarios, permite investigar las experiencias intrapersonales y la interacción en el contexto de la vida real. Este artículo proporciona un panorama de cómo el acercamiento a la experiencia y la conducta a un micronivel mediante el empleo de la ESM aclara nuevos aspectos y perspectivas adicionales a los métodos estándar. Más específicamente, describe cómo la ESM: a) contribuye a una comprensión más profunda de los fenómenos psicopatológicos, b) permite captar la variabilidad en el curso del tiempo, c) ayuda a identificar factores internos y circunstanciales que determinan la variabilidad en la sintomatología y d) permite una investigación minuciosa de la interacción entre la persona y su entorno y de las interacciones sociales en la vida real. Luego de mejorar la evaluación de los trastornos mentales y sus mecanismos subyacentes, la ESM contribuye a avanzar y modificar el ejercicio clínico al permitir una evaluación más detallada de los efectos del tratamiento y al proporcionar la oportunidad para extender el tratamiento más allá del contexto clínico hacia la vida real con el desarrollo de intervenciones momentáneas ecológicas. Así mismo, este artículo proporciona un panorama de los detalles técnicos que implica establecer un estudio sobre la ESM en términos de diseño, elaboración de cuestionarios y métodos estadísticos. En general, aunque sigue habiendo una serie de consideraciones y dificultades, la ESM ofrece una de las mejores oportunidades para la medicina personalizada en psiquiatría, tanto desde una perspectiva de investigación como clínica.

Palabras clave: Metodología de muestreo de la experiencia, intervenciones momentáneas ecológicas, salud mental, contexto, psicopatología, trastornos mentales, interacción persona/ambiente, variabilidad, evaluación del tratamiento, modelos de efectos mixtos.

(*World Psychiatry* 2018;17:123–132)

La esencia de los síntomas psiquiátricos es que son experiencias naturales que surgen en el dominio de la vida cotidiana ordinaria, a menudo en la interacción con factores contextuales.

En el campo de la salud mental, cada vez se reconoce más que el estudio de los síntomas psiquiátricos en el contexto de la vida cotidiana puede contribuir con elementos importantes y necesarios a los métodos de investigación más habituales¹. Es cada vez más frecuente que en los estudios se utilicen técnicas como la metodología de muestreo de la experiencia (ESM)^{2,3} o la evaluación momentánea ecológica (EMA)^{4,5} para estudiar los trastornos mentales en la vida cotidiana.

Este artículo proporciona un análisis exhaustivo de los principios y las aplicaciones de la ESM, así como una actualización sobre su diseño y técnicas en el campo de la salud mental.

PRINCIPIOS DE LA ESM

La ESM es una técnica estructurada de diario autonotificable que evalúa estado ánimo, síntomas, contexto y evaluaciones de ellos conforme ocurren en la vida cotidiana^{1,3}. Suele requerir que los pacientes llenen un cuestionario momentáneo varias veces al día durante varios días.

La ESM está arraigada en la psicología ecológica, que afirma que la conducta tiene una ubicación contextual, es decir, solo puede comprenderse en relación con el contexto en el cual ocurre⁶. Para comprender plenamente la experiencia y la conducta, se deben investigar en el contexto de la vida real, fuera del laboratorio.

La utilización de la ESM para investigar las experiencias intrapersonales e interactivas en el contexto de la vida real también es congruente con un énfasis más reciente en la personificación

de integración en las ciencias cognitivas⁷. Este enfoque sostiene que “la forma en que los seres humanos (y otros organismos) perciben, piensan y actúan está determinada por las clases de cuerpos que tienen y la clase de acciones que realizan o que pueden realizar”⁸. Por consiguiente, para comprender o explicar las experiencias, es necesario analizarlas en la interacción con el contexto. La ESM aborda directamente esto, por cuanto nos permite estudiar la experiencia real conforme ocurre en los entornos cotidianos, más que evaluar las autorreflexiones de las personas con respecto a quiénes son o cómo suelen comportarse.

Dado que la experiencia y la conducta son parte central de la psicopatología, la ESM fue rápidamente adoptada por los investigadores de la salud mental³. Además de sus beneficios en términos de analizar la experiencia y la conducta en las interacciones con el contexto de la vida real, la ESM también nos permite estudiar estas en el momento, superando el problema del sesgo de recuerdo retrospectivo, y de manera prospectiva, nos permite investigar la variabilidad temporal y las interrelaciones. Por consiguiente, la ESM puede fortalecer fundamentalmente el estudio conductual de los problemas de salud mental y contribuir a un enfoque contextual en la medicina personalizada en psiquiatría.

APLICACIONES DE LA ESM EN EL CAMPO DE INVESTIGACIÓN DE LA SALUD MENTAL

En esta sección, analizamos cómo el acercamiento a la experiencia y la conducta a micronivel utilizando la ESM ayudan a mejorar nuestra comprensión de la fenomenología y las causas de los trastornos mentales y a fortalecer y modificar el ejercicio clínico.

Mejora de la comprensión de los síntomas

Aunque la psiquiatría ha adoptado una terminología común para describir diferentes aspectos de los trastornos mentales (por ejemplo, según se reflejan en las manifestaciones descritas en la ICD o el DSM), nuestra comprensión de la naturaleza de estos fenómenos todavía es muy limitada, lo cual en parte se debe a los sesgos introducidos por el recuerdo retrospectivo de los síntomas. La ESM aborda esta cuestión captando los síntomas conforme ocurren. De hecho, en estudios que han comparado la evaluación retrospectiva y mediante ESM de los síntomas se ha informado que la primera evaluación tiende a subestimar o sobreestimar los síntomas depresivos en pacientes con depresión⁹. Así mismo, solo se encontraron correlaciones moderadas entre la evaluación retrospectiva y momentánea del afecto en pacientes con psicosis^{10,11}.

Además de proporcionar una evaluación más precisa, la ESM puede ser instrumental para lograr una comprensión más profunda de cómo se despliegan los síntomas en la vida cotidiana en el curso del tiempo. Son buenos ejemplos, la anhedonia y la avolición, las cuales por mucho tiempo se ha informado que son parte de la fenomenología de los trastornos psicóticos, la depresión y el trastorno bipolar¹².

La anhedonia generalmente se describe como una capacidad reducida para experimentar placer. Sin embargo, ¿Qué significa esto para nuestra experiencia y conducta en la vida cotidiana? Una reducción del nivel del afecto positivo en la vida cotidiana –que se ha observado en algunos estudios en pacientes con psicosis^{13,14}– puede reflejar una menor capacidad para experimentar placer. Sin embargo, la disminución del grado de afecto positivo puede deberse a que las vidas de los pacientes son menos disfrutables. De hecho, los individuos con psicosis en promedio informan un número más bajo de sucesos placenteros en su vida cotidiana que los controles sanos¹³. A fin de desentrañar esto, se ha analizado el afecto positivo en momentos en que las personas refieren sucesos placenteros. La investigación mediante ESM en individuos con psicosis reveló una capacidad íntegra para generar afecto positivo con la experimentación de sucesos placenteros en la vida cotidiana¹⁵⁻¹⁷, lo cual no apoya la suposición generalizada de que la anhedonia refleja una incapacidad general para experimentar placer.

Así que, ¿con qué se relaciona entonces la anhedonia? Gard et al¹⁸ distinguieron la experimentación del afecto positivo en el momento (placer consumatorio) del placer relacionado con actividades futuras (placer anticipatorio) y encontraron que este último en particular estaba reducido en pacientes con psicosis. Esta diferenciación puede explicar en parte por qué los pacientes con psicosis y los estudiantes con anhedonia social (evaluada mediante medidas evaluadas por observador) informaron mayores grados de afecto positivo cuando estaban en compañía de otros en comparación a cuando estaban solos (es decir, señalando mayor placer consumatorio en situaciones sociales), pero de todas maneras invertían más tiempo sin compañía^{13,19}.

Esto nos lleva a la avolición, comúnmente definida como una falta de motivación o, planteado de manera diferente, una incapacidad para traducir la experiencia emocional positiva en conducta productiva dirigida a metas. El diseño longitudinal así como la evaluación del estado de ánimo y las actividades en el ESM nos permite relacionar directamente la experiencia emocional con actividades y conductas subsiguientes. Por ejemplo, se ha demostrado que el afecto positivo experimentado en contextos sociales o durante la actividad física aumenta las probabilidades de involucrarse en

estas conductas en el siguiente momento de medición en mujeres sanas²⁰. Es interesante que esta conducta orientada a recompensa del afecto positivo en un momento que impulsa la conducta futura no se presentó en la conducta cotidiana de individuos con anhedonia¹⁶, lo que respalda la idea de que una falta de placer anticipatorio (es decir anhedonia) puede dar lugar a una reducción del impulso de búsqueda de estas actividades (es decir, avolición).

Una tendencia emergente en la neurociencia de la afectividad ha sido aumentar la relevancia funcional de los hallazgos experimentales al investigar la conducta hedónica y dirigida a metas utilizando paradigmas de laboratorio junto con la ESM. Moran et al²¹ vincularon la experiencia de placer cotidiana mitigada y la motivación para un desempeño más deficiente en las tareas de esfuerzo y aprendizaje de recompensa en individuos con esquizofrenia. Nuestro grupo combinó la ESM con imágenes neuromusculares en individuos sanos con un mayor riesgo familiar de psicosis. Encontramos que la modulación dopaminérgica estriatal intacta del aprendizaje de recompensa predecía la conducta cotidiana orientada a recompensa en los dos grupos, lo cual puede señalar un mecanismo neuroquímico y conductual de la resiliencia en las personas predispuestas a la psicosis^{22,23}.

En suma, las descripciones acumuladas de la función hedónica y volitiva en la ESM en poblaciones clínicas han contribuido a una comprensión más detallada de la dinámica afectiva y conductual que altera la conducta dirigida a metas productivas, abriendo así caminos promisorios para las estrategias de prevención y tratamiento igualmente detalladas.

Captando la variabilidad emocional

Muchos trastornos mentales se caracterizan por fluctuaciones dinámicas en las emociones. La resolución de las medidas de autonotificación tradicionales para captar estas fluctuaciones es limitada. Múltiples mediciones en una persona en la ESM pueden ayudar a evaluar la variabilidad afectiva con más detalle, y también identificar el contexto en el cual se utilizan las estrategias de regulación emocional inadaptada^{24,25}.

En un metanálisis en que se investigaron las fluctuaciones dinámicas en las emociones se demostró que los grados más bajo de bienestar psicológico se relacionaban con más intensidad de las emociones, más fluctuaciones de momento a momento y un restablecimiento más lento de un estado regulado (es decir, inercia), y esto en particular fue aplicable para el afecto negativo²⁶. De hecho, estudios en muestras extensas de pacientes han revelado un afecto negativo y positivo intenso y variable en pacientes con trastorno psicótico^{13,14}. El restablecimiento más lento de un estado regulado refleja estrategias de regulación emocional inadecuadas.

Un estudio de la ESM reciente indicó que los pacientes con esquizofrenia mostraban un esfuerzo adecuado para controlar sus emociones en la vida cotidiana, pero estos esfuerzos no tenían éxito²⁷. En otro estudio sobre el trastorno bipolar se analizaron los mecanismos de adaptación o estilos de respuesta tanto al estado de ánimo positivo como negativo. Un estado de ánimo deprimido predijo una cavilación más acentuada, que ulteriormente deprimió más el estado de ánimo. El afecto positivo alto, por otra parte, predijo una alta toma de riesgo, lo que dio lugar a un afecto positivo incluso más alto, demostrando un círculo vicioso de los niveles de estados de ánimo intensificados²⁸.

Captar la variabilidad puede ser útil no solo para identificar un peor estado psicológico o una estrategia de regulación de la emoción inadecuada. También puede predecir la evolución futura de los síntomas. La variabilidad afectiva al inicio predijo la recidiva de los síntomas depresivos durante un periodo de 3 años en pacientes deprimidos en remisión²⁹. Así mismo, el aumento de la autocorrelación temporal y la varianza, así como una mayor correlación entre las emociones, incrementó la probabilidad de un cambio inminente entre un estado normal y un estado deprimido³⁰.

Identificación de factores internos y circunstanciales determinantes de psicopatología

La variabilidad no solo es pertinente al afecto. Casi todos los síntomas observados en pacientes con trastornos psiquiátricos graves muestran una variación significativa y generalizada en el curso del tiempo. Por ejemplo, la intensidad de las alucinaciones visuales o auditivas o los delirios es muy variable en el curso del tiempo^{31,32}. Identificar los factores que impulsan esta variación sea de manera subjetiva o contextual, puede ser útil para detectar objetivos de tratamiento. Al mismo tiempo, puede ayudar a los pacientes a percatarse de sus propios patrones de conducta.

La índole longitudinal de los datos de la ESM la vuelve excelentemente adecuada para analizar las relaciones temporales entre contexto, experiencia y conducta. Por ejemplo, se ha demostrado que los efectos de la paranoia son precedidos por incrementos de la ansiedad, reducciones en la autoestima y esfuerzos por evitar las experiencias³³⁻³⁵. Así mismo, un estudio de ESM en la autolesión no suicida (NSSI) —el daño no accidental del propio tejido corporal sin intento de suicidio³⁶— reveló mayores sensaciones de insensibilidad y rechazo para predecir la conducta de NSSI. Por tanto, estos estudios identifican posibles objetivos para el tratamiento; mejorar la autoestima o disminuir los sentimientos de rechazo puede ayudar a reducir los grados de paranoia o la conducta de NSSI.

La ESM no está restringida a estados mentales subjetivos como un posible factor predictor de síntomas. También pueden tomarse en cuenta las variables contextuales. Collip et al³⁷ observaron que el pensamiento paranoide era dependiente del contexto en individuos con grados bajos o medianos de paranoia como rasgo. Los pensamientos paranoides aumentaron cuando las personas estaban en compañía de extraños. Sin embargo, para los que tenían altos grados de paranoia como rasgo, la paranoia momentánea se volvía autónoma e independiente de la realidad social. Con respecto a la NSSI en adolescentes, se observó que con más frecuencia estaban solos cuando comenzaban a pensar en incurrir en NSSI, y el estar sin compañía también fue un factor predictor significativo de incurrir en NSSI³⁸. Lograr que las personas se percaten de estos patrones de conducta, de nuevo, puede ser muy instrumental para el tratamiento.

Analizar las consecuencias de los sucesos también puede mejorar nuestra comprensión de la dinámica en la vida real. En la investigación de la NSSI, se ha demostrado que el afecto negativo aumenta bastante antes de un episodio de NSSI y luego disminuye directamente después, lo que subraya la función reguladora del afecto que tiene la conducta de NSSI³⁹. Así mismo, un estudio de ESM en que se analizó la relación entre el uso de cannabis y psicosis reveló mayores incrementos tanto en el afecto positivo como en los síntomas psicóticos después del uso de cannabis en pacientes en comparación con controles, lo que posiblemente explica el ciclo vicioso del uso perjudicial en estos pacientes⁴⁰.

Es importante que estos patrones de interrelación pueden diferir sustancialmente en las personas. Nuestro grupo analizó los datos individuales de 64 personas con trastorno psicótico y encontró diferencias interindividuales claras en el orden temporal del estado de ánimo y la paranoia, desviándose de los hallazgos del grupo general los hallazgos de cada caso⁴¹. La ESM está muy sintonizada con los patrones individuales de asociaciones, lo cual puede dar por resultado la psicoeducación adaptada a la persona y la identificación de objetivos individuales de tratamiento, proporcionando así oportunidades para la medicina personalizada.

Enfoque en el detalle de la interacción persona/ambiente: sensibilidad al estrés

Un mecanismo psicológico positivo importante para muchos trastornos psiquiátricos es la sensibilidad a factores estresantes menores en la vida cotidiana. Aunque la mayoría de los estudios epidemiológicos se han enfocado solo en la relación entre los factores estresantes y la presentación de trastornos mentales, la ESM nos permite investigar la forma en que un individuo reacciona a un factor estresante y como esto se relaciona con los trastornos mentales.

Varios estudios sobre la ESM han demostrado alteración de la reactividad a los factores estresantes de la vida cotidiana en pacientes con trastornos mentales. En el trastorno depresivo mayor, los pacientes mostraron una mayor reactividad afectiva negativa a los factores estresantes cotidianos en comparación con los individuos no deprimidos⁴² y los pacientes en remisión⁴³. También se ha comunicado un aumento de la reactividad afectiva a los factores estresantes en el proceso continuo de la psicosis⁴⁴⁻⁵⁰. Es interesante que la mayor parte de los incrementos acentuados en la sensibilidad al estrés se han identificado en individuos con un alto riesgo clínico de psicosis^{48,49,51}, en parte porque los síntomas psicóticos en particular pueden sumarse a la experiencia del estrés en este grupo⁵¹. Así mismo, el estrés también se relaciona con aumentos momentáneos en las experiencias psicóticas tanto en pacientes como en sus familiares⁵².

Dado que las alteraciones afectivas intervienen en el efecto de las dificultades cotidianas sobre las experiencias psicóticas⁵³, se ha propuesto una vía afectiva para la psicosis⁵⁴. En congruencia con esto, los estudios de la ESM han demostrado que la exposición a la adversidad social, como el traumatismo en la infancia^{50,55-59} y los eventos vitales importantes^{60,61}, se relacionan con una mayor reactividad incluso a factores estresantes menores en la vida cotidiana, lo que señalan un proceso de sensibilización conductual⁶². Además, estas experiencias traumáticas también se vincularon a una reactividad psicótica más potente a la previsión de amenaza en la vida cotidiana en individuos del extremo más grave del proceso continuo de la psicosis⁵⁰. Es interesante que los análisis de mediación revelasen que el efecto de los factores estresantes cotidianos sobre las experiencias psicóticas no solo fue mediado por la reactividad afectiva, sino también por la expectativa de la amenaza en los pacientes con primer episodio de psicosis⁵³.

Un aumento de la reactividad a los factores estresantes de la vida cotidiana también tiene un valor pronóstico, pues se ha observado que predice la persistencia de los síntomas psicóticos⁶³, y el inicio del trastorno depresivo⁶⁴ un año más tarde en adultos. Un estudio incluso reveló una mayor probabilidad de notificar un trastorno afectivo 10 años más tarde⁶⁵. Se ha demostrado que la reactividad a las dificultades cotidianas más pequeñas predice la persistencia de trastornos mentales en adolescentes y adultos jóvenes⁶⁶.

Dado que la ESM proporciona múltiples evaluaciones en el curso del tiempo en un mismo individuo, se han adaptado técnicas de análisis más complejas para estudiar la dinámica temporal del estrés, el afecto y los síntomas. Mediante el empleo de un análisis en red, Klippel et al⁶⁷ demostraron que el riesgo de psicosis se asocia a cambios en las redes contextuales mientras que los factores estresantes cotidianos tienen una posición central y predicen experiencias psicóticas y a la vez reducen la actividad física. En la depresión, el enfoque en red indicó un efecto importante para la experiencia de la presión social⁶⁸. Modelos personalizados generados en forma automática que requieren muestreo intensivo han revelado diferentes patrones de dinámica del afecto, que incluyen reactividad al estrés, entre individuos con depresión asintomática con y sin manifestaciones anhedónicas⁶⁹.

Por último, un campo evolutivo en la investigación del estrés mediante ESM incorpora medidas biológicas. Estudios previos han analizado las relaciones entre tales medidas y el estrés cotidiano. Por ejemplo, los cambios estructurales en la hipófisis y el hipocampo se han relacionado directamente con un aumento de la reactividad al estrés cotidiano en la psicosis^{70,71}. Así mismo, varios estudios pudieron predecir la reactividad al estrés cotidiano utilizando neuroimágenes funcionales⁷²⁻⁷⁴. Estudios más recientes han incorporado la vigilancia fisiológica en el contexto ambulatorio, midiendo la frecuencia cardíaca, la presión arterial como el cortisol y la α -amilasa en la vida real. Los resultados iniciales indicaron un aumento de la reactividad al estrés neurovascular en el trastorno por estrés posttraumático^{75,76}, y por reactividad al cortisol en la depresión⁷⁷ y en la psicosis⁷⁸, y un aumento de la reactividad al cortisol en personas con riesgo familiar de psicosis.⁴⁴ En este campo evolutivo, los avances tecnológicos permiten nuevos enfoques de vigilancia pasiva para la medición continua de la fisiología, lo cual puede aclarar aspectos singulares del rol que desempeña el estrés en la etiología de los trastornos mentales.

Análisis de las interacciones sociales de la vida real

Al comparar un cuestionario de funcionamiento social estándar, la Escala de Funcionamiento Social (SFS), con medidas de ESM del funcionamiento social, la SFS mostró cierto grado de validez ecológica para evaluar los aspectos generales del funcionamiento social, pero las medidas de ESM ofrecían una alternativa mucho más detallada y enriquecida⁷⁹. Esto puede ser útil para el ejercicio clínico, pero también puede avanzar nuestro conocimiento teórico. Por ejemplo, se ha demostrado que diferentes tareas de cognición social como el reconocimiento de la emoción y la teoría de la mente no están relacionadas con las medidas detalladas de la interacción en la vida cotidiana^{82,83}. Asimismo, la calidad subjetiva de la vida medida en el momento se relacionó más congruentemente con el afecto, la interacción social y la actividad que con la calidad de vida autoperceptada según se evaluó mediante un cuestionario retrospectivo⁸⁴.

Evaluación del tratamiento

Dado que la ESM proporciona una imagen muy detallada del estado mental y su funcionamiento, puede ser mucho más sensible para captar el cambio y, por tanto, mejora significativamente la evaluación de los desenlaces en estudios que investigan los efectos terapéuticos de las intervenciones biológicas, psicológicas y sociales en psiquiatría⁸⁵. Moore et al⁸⁶, en un estudio en que se evaluó el efecto de una intervención de atención plena en individuos deprimidos,

informó que las medidas de ESM eran mucho más sensibles al cambio, sobre todo para los síntomas depresivos y la atención plena, para la cual el número necesario de pacientes a tratar fue un 25% a un 50% más bajo que para el cuestionario habitual.

Además, la ESM expande las variables y las medidas de proceso más allá del alcance de las evaluaciones habituales. Un estudio en pacientes con trastorno depresivo mayor reveló efectos dosis-respuesta claros en los incrementos del afecto positivo y una mayor reactividad a las actividades cotidianas placenteras en el curso de 18 semanas de tratamiento antidepresivo⁸⁷. Este efecto también se observó en pacientes que recibían terapia cognitiva basada en atención plena⁸⁸ y terapia cognitiva conductual⁸⁹. El último grupo también admitió mayor resistencia al estrés en la vida cotidiana. Otro estudio en la psicosis también reveló diferentes dimensiones de los delirios que cambian con diferente rapidez en el curso del tiempo en respuesta al tratamiento antipsicótico⁹⁰.

La sensibilidad de la ESM al cambio también permite la detección más temprana de los efectos secundarios. Un estudio en que se investigó la relación entre la dosis de la medicación antipsicótica y el afecto de la vida cotidiana reveló disminuciones importantes en el afecto positivo a una dosis de medicación mucho más baja que la necesaria para la presentación de síntomas extrapiramidales más acentuados⁹¹.

Una evaluación inicial más detallada, que puede lograrse utilizando ESM, también mejora la predicción del desenlace del tratamiento. Forbes et al⁹² observaron que menos afecto negativo y más afecto positivo al inicio predecían mejor respuesta al tratamiento en niños y adolescentes con problemas afectivos. También hay evidencia de que una disminución de la reactividad emocional se relaciona con menos posibilidades de restablecimiento durante un periodo de 18 meses en adultos que padecen trastorno depresivo mayor⁹³.

Además, se pueden identificar procesos tempranos de cambio que predicen el desenlace ulterior. Los cambios incipientes en el afecto positivo más que en el negativo durante la primera semana del tratamiento depresivo predijeron la respuesta al tratamiento a las 6 semanas⁹⁴. Además, la respuesta al tratamiento se relacionó con un aumento en la experiencia de recompensa, lo que indica que la respuesta al tratamiento en la depresión puede estar condicionada al restablecimiento de la capacidad hedónica⁹⁵. Con un análisis aún más refinado, los mismos autores encontraron que las reducciones más potentes en el afecto negativo o después de un pico de aspecto positivo durante el día se relacionaron con una evolución más favorable de la depresión⁹⁶.

Oportunidad para nuevas intervenciones

En los últimos años, se ha utilizado también la ESM para administrar tratamiento en la vida real. Las intervenciones momentáneas ecológicas (EMI) utilizan dispositivos móviles para aplicar tratamiento en la vida cotidiana de los pacientes, extendiendo así el tratamiento más allá del contexto clínico hacia la vida cotidiana⁹⁷.

El contenido de estas intervenciones es muy variable. Algunas se formulan para aumentar los contactos cara a cara con componentes de EMI, como la recién desarrollada Aceptación y Compromiso en la Vida Cotidiana de EMI, en la que sesiones terapéuticas van seguidas de tres días de ejercicio en la vida real utilizando una aplicación de ESM^{98,99}. Un ejemplo de una EMI completamente automatizada es FOCUS, que se ha desarrollado específicamente para proporcionar apoyo al manejo automatizado de la enfermedad en tiempo real y en la vida real para la psicosis^{100,101}.

Algunas EMI integran la evaluación de síntomas utilizando EMS con una aplicación de tratamiento en la vida real. PRISM (Intervención Personalizada en Tiempo Real para Estabilizar el Estado de Ánimo), por ejemplo, exhorta a los individuos con trastorno bipolar a llenar una encuesta en el contexto y estado de ánimo actual dos veces al día, que luego desencadena pasos de acción predefinidos y personalizados¹⁰². Otro estudio en la depresión proporcionó realimentación personalizada basada en información agregada de ESM para aumentar la percepción e inducir el cambio en la conducta^{103,104}, reduciendo así los síntomas depresivos con el tiempo.

Aunque el campo de EMI todavía está en sus primeras etapas, análisis sistemáticos recientes indican una gran aceptación y factibilidad en individuos con enfermedades mentales graves^{97,105,106}. Con respecto a la eficacia, solo hay una cantidad limitada de investigación disponible hasta el momento. En general la evidencia limitada respalda la eficacia de EMI en la salud mental^{101,102,104,107-111}. La evidencia parece apuntar hacia una mayor eficacia cuando la EMI está integrada a la evaluación en la vida real utilizando ESM, de preferencia adaptando la intervención a necesidades específicas del individuo y también los momentos en que más se necesita la intervención^{97,112}. Ahora se necesita evidencia de estudios aleatorizados controlados exploradores y definitivos para dilucidar más la eficacia y la efectividad de las EMI.

Resumen

En resumen, la ESM tiene muchas ventajas, aumenta la autonomía del paciente al identificar al individuo como el experto en sus experiencias. Al enfocarse en la dinámica de los síntomas a micronivel¹¹³, mejora nuestra comprensión de su naturaleza, su variabilidad en el curso del tiempo y sus patrones de relaciones, tanto al nivel de grupo como al nivel del individuo. Además, la ESM puede mejorar la evaluación del tratamiento debido a su sensibilidad para captar el cambio, y también proporcionar oportunidades para el desarrollo de nuevas intervenciones.

DISEÑOS, METODOLOGÍA Y ESTADÍSTICAS

En esta sección, proporcionamos información actualizada sobre los detalles técnicos para establecer un estudio de ESM.

Diseños

ESM utiliza diseños contingentes en evento, contingente en tiempo o híbridos.

En los diseños contingentes en evento, las unidades de muestreo son sucesos definidos de antemano, es decir, las evaluaciones de ESM son desencadenadas por determinados sucesos como ataques de pánico, interacciones sociales o uso de cannabis. Estos diseños ofrecen la ventaja de una muestra exhaustiva de sucesos bajo investigación. Sin embargo, la desventaja es que a veces es difícil definir eventos definidos de manera que sean fácilmente accesibles a los participantes y estos puedan recordarlos. También es difícil establecer el cumplimiento, es decir, si los participantes completaron la evaluación para todos los eventos definidos de antemano. Por último aunque la muestra exhaustiva de eventos definidos de antemano puede obtenerse (suponiendo un cumplimiento óptimo), pueden pasarse por alto otros aspectos relevantes de la experiencia

y la conducta. Por consiguiente, la mayoría de los estudios utilizan diseños contingentes en tiempo como un enfoque alternativo.

En los diseños contingentes en tiempo, se utiliza el tiempo como la unidad de muestreo, es decir, se les pide a los participantes que completen un cuestionario contingente en tiempo en vez de en un evento. Los esquemas de muestreo de los diseños contingentes en tiempo pueden ser fijos o aleatorios.

Un esquema de muestreo fijo exige que los participantes llenen cuestionarios a intervalos de tiempo iguales (por ejemplo, cada 2 horas). Aunque los esquemas de muestreo fijo garantizan que los constructos elegidos como objetivo se evalúen en forma exhaustiva y permiten los análisis estadísticos longitudinales, tienen dos limitaciones importantes. En primer lugar, los esquemas de muestreo fijo pueden aumentar la reactividad al método, pues los participantes saben cuándo tienen que llenar una evaluación, lo cual puede conducirlos a adaptar sus rutinas cotidianas. En segundo lugar, no permiten el cálculo de presupuestos temporales, ya que las evaluaciones a intervalos iguales no necesariamente representan otros momentos que no son objeto de muestreo.

Un esquema de muestreo fortuito emite señales al participante a intervalos aleatorios durante el día, haciendo uso de bloques aleatorios para garantizar que el tiempo se muestree de manera uniforme durante todo el día. Una ventaja importante de los esquemas de muestreo aleatorio es que proporcionan una muestra representativa del constructo elegido como objetivo. Disminuye significativamente la reactividad al método, ya que los participantes no saben cuándo ocurrirá la siguiente señal. Además, dado que los esquemas de muestreo aleatorio permiten calcular presupuestos temporales, ofrecen la ventaja de proporcionar estimaciones del tiempo promedio que las personas invierten en determinados contextos.

Los diseños híbridos combinan diseños contingentes en evento y contingentes en tiempo. Por ejemplo, medir el estado de ánimo utilizando un diseño contingente en tiempo con un esquema de tiempo aleatorio en bloque, y uso de sustancia como un evento definido en un diseño contingente en evento, o diseños contingentes en tiempo con diferentes esquemas de tiempo (fijos o aleatorios).

La frecuencia y el periodo del muestreo determinan la resolución necesaria para evaluar el constructo elegido como objetivo. Esto depende principalmente de la variabilidad conocida o esperada del constructo del objetivo en el curso del tiempo. Muchos estudios de muestreo de experiencia en psiquiatría realizados hasta la fecha han utilizado una frecuencia y periodo de muestreo de 10 evaluaciones al día durante un periodo de 6 días consecutivos, dada la resolución necesaria para evaluar constructos muy variables (por ejemplo, estado de ánimo). Sin embargo, esto debe considerarse con detalle para cada estudio individual y equilibrarse con la carga de evaluación para los participantes.

Los diseños de ESM fueron, por mucho tiempo, implementados utilizando diarios a lápiz y papel para evaluar constructos elegidos como objetivo y relojes de pulsera para implementar diseños contingentes en tiempo. Tras un breve periodo de uso de asistentes digitales personales u otros dispositivos manuales, la mayor parte, sino es que todos, los estudios ahora utilizan aplicaciones para teléfono inteligente a fin de implementar los diseños de ESM¹¹⁴.

Desarrollo de cuestionarios

El desarrollo de cuestionarios es un aspecto importante de la investigación de ESM, ya que abordar experiencias momentáneas es

muy diferente del enfoque global y retrospectivo en los cuestionarios transversales. Por consiguiente, los cuestionarios de ESM siguen sus propias reglas y lógica. En general llenar un cuestionario no debe tardar más de 2 minutos. Los cuestionarios contienen un promedio de 30/60 apartados, lo que depende del formato del apartado. Incluir más apartados puede minimizar la reactividad al método al desviar la atención de los aspectos específicos de interés, pero aumenta la carga. Por otra parte, cuando el objetivo explícito es hacer que las personas se percaten de sus patrones de conducta, como en la terapia clínica, puede ser útil reducir el número de apartados.

Los cuestionarios de ESM en psiquiatría a menudo consisten en preguntas sobre estados mentales actuales (por ejemplo, pensamientos, estado de ánimo y síntomas), conducta, contexto y evaluaciones de estos contextos. Los apartados se presentan preferentemente en este orden, desplazándose desde apartados más a menos transitorios. A veces se incluyen preguntas “entre momentos” al final del cuestionario, en que se indaga sobre el tiempo entre el informe previo y el actual. Aunque puede ser interesante incluir evaluaciones de estos periodos intermitentes (por ejemplo, el uso de drogas o dificultades diarias), estas preguntas se han de limitar, ya que pueden también estar sujetas a sesgo de recuerdo, aun cuando sea mínimo, y no reflejan directamente las interacciones en contexto.

Al elaborar un cuestionario, el primer imperativo es que las preguntas deben indagar sobre etapas momentáneas. Esto puede parecer obvio, sin embargo no siempre es fácil de lograr. Por ejemplo, incluir “ahora mismo” antes de una afirmación general no es transferir esta afirmación a un apartado de un estado momentáneo. “Ahora mismo, tengo una serie de buenas cualidades” sigue siendo una afirmación general y, por tanto, dará lugar a escasa variación en el curso del tiempo.

Otro imperativo es que el lenguaje debe reflejar cómo las personas piensan y describir su propia conducta y experiencia. Es mejor evitar el léxico que suelen utilizar los profesionales, como atribución, adaptación o disociación. Los cuestionarios para ESM podrían mejorar sustancialmente en este sentido. En la actualidad estamos conduciendo grupos de debate con personas con experiencia de psicosis para captar con más precisión sus experiencias reales, y por tanto mejorar la evaluación de la psicosis, utilizando ESM, pero también la forma en que evaluamos sus interacciones sociales.

En tercer lugar, es conceptualmente importante enfocarse en procesos que pertenecen a situaciones comunes de la vida cotidiana. “¿Inició usted el contacto?” puede ser informativo en situaciones muy específicas pero, cuando se está en la cocina desayunando con el cónyuge, es difícil responder.

Por último, la ESM óptimamente se dirige a captar patrones de conducta de los que las personas no necesariamente se percatan. Por consiguiente, es importante evitar el uso de preguntas reflexivas, tales como “¿Cómo se siente en esta compañía?”, sino más bien preguntar puramente sobre los estados momentáneos, por ejemplo “¿Cómo se siente ahora mismo?” y “¿Con quién está ahora mismo?”, lo cual más tarde puede correlacionarse, de manera transversal o en el curso del tiempo, para establecer patrones de conducta.

Enfoques estadísticos

Los estudios de ESM suelen generar una cantidad sustancial de datos. Un estudio con 100 sujetos, cada uno evaluado diez veces al día durante el curso de 6 días utilizando un esquema de muestreo de tiempo aleatorio, genera una serie de datos con 6.000 filas de datos, en la que cada fila corresponde a un momento de evalua-

ción específico para un determinado sujeto. Los datos de este tipo se pueden utilizar a un nivel más descriptivo, por ejemplo, para estimar el nivel medio de una variable específica y su variabilidad intraparticipante e interparticipante en el estudio, o con diferencias de grupo del estudio, por ejemplo, si los pacientes informan sobre los niveles elevados promedio de afecto negativo en comparación con los controles. Sin embargo, la fuerza total de la ESM entra en juego una vez que comenzamos a analizar la relación intrapersonal entre algún resultado de interés (por ejemplo, afecto negativo) y algún otro factor predictor variable en tiempo (por ejemplo, estrés) y cómo la fortaleza de tal relación puede diferir entre los grupos (por ejemplo, si la relación entre el afecto negativo y el estrés difiere para los pacientes por contraposición a los controles).

Aunque un estudio de ESM es básicamente un diseño de medidas repetidas, los procedimientos de análisis clásico como el análisis de medidas repetidas de la varianza (ANOVA) o el análisis multivariable de la varianza (MANOVA) no son directamente aplicables, ya que no pueden manejar fácilmente las complejidades implícitas (por ejemplo, datos faltantes, plazos de seguimiento espaciados de manera desigual, covariables, variables en tiempo, observaciones autocorrelacionadas). En cambio, dado que los datos de ESM se apegan a una estructura multinivel (y evaluaciones repetidas intercaladas dentro de días, que a su vez están intercaladas dentro de sujetos), los modelos multinivel/efectos mixtos suelen ser el método de elección para su análisis¹¹⁵.

Los modelos de efectos mixtos extienden el modelo de regresión estándar al permitir la inclusión de “efectos aleatorios” adicionales, los cuales se pueden utilizar para explicar las diferencias a nivel de persona y a nivel del día en los coeficientes del modelo (por ejemplo, intercepciones y declives). Tales modelos también nos permiten el desacuerdo entre las relaciones de las personas y dentro de cada persona¹¹⁶. Por ejemplo, el grado en el cual los que experimentan mayores niveles de estrés, en general también tienden a comunicar mayores niveles de afecto negativo (entre las personas) puede ser muy diferente del grado en el cual el afecto negativo varía en un sujeto en relación con el estrés percibido de situaciones específicas (intrapersonal).

Los modelos de efectos mixtos estándar utilizados para el análisis de datos de ESM¹¹⁷ se pueden extender en diversas formas: por ejemplo, tomando en cuenta las distribuciones de mezcla para los efectos aleatorios¹¹⁸, añadiendo factores predictores para la cantidad de variabilidad intrasujeto e intersujeto¹¹⁹, y al permitir que los coeficientes de modelo se modifiquen suavemente en el curso del tiempo utilizando listeles^{120,121}. Los modelos autorregresivos de vectores que utilizan datos de ESM de sujetos individuales¹²² o grupos de sujetos¹²³ permiten aclarar aspectos de la dinámica de los trastornos mentales desde una perspectiva de red¹²⁴. Recientemente, también se ha recomendado el uso de modelos de Markov latentes de mezcla como un método alternativo para analizar los datos de ESM¹²⁵. Dado el uso creciente de ESM en investigación, esperamos ver más avances en los enfoques de análisis en los próximos años.

CONSIDERACIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Si bien ha habido un número rápidamente creciente de estudios que utilizan ESM para investigar áreas muy importantes de investigación en psiquiatría, es importante tomar en cuenta y evaluar de manera crítica lo que se ha logrado a fin de avanzar y aprovechar lo que puede vislumbrarse de estudios que utilizan este método.

Una consideración importante es la reproducibilidad y congruencia de los hallazgos que han surgido de estudios previos sobre ESM. Casi todos los estudios de muestreo de la experiencia hasta la fecha se han enfocado en interrogantes nuevas utilizando diferentes diseños y cuestionarios, lo que ha dado lugar a una heterogeneidad por lo que respecta a definiciones conceptuales así como hallazgos en diferentes poblaciones. Por consiguiente, al igual que en muchos otros campos de la investigación psiquiátrica, hay la necesidad de reproducir directamente los hallazgos para la misma población de estudio. A fin de lograr esto, existe una necesidad apremiante de mayor consistencia en la definición y operacionalización de constructos elegidos como objetivo, así como investigación psicométrica rigurosa sobre la validez estructural de las medidas de ESM de constructos clave como una base para obtener puntuaciones compuestas y reducir la heterogeneidad en los hallazgos. De un modo similar a otros campos de la investigación en los que son comunes pequeñas muestras, como la investigación mediante neuroimágenes, es necesario el muestreo cuidadoso de los participantes para minimizar el sesgo de selección.

Una forma de avanzar el campo es desarrollar cuestionarios con propiedades psicométricas satisfactorias (por ejemplo, el Cuestionario Maastricht del Estado de Ánimo¹²⁶) que se puede utilizar en estudios de la ESM. Así mismo, se necesita más investigación metodológica que proporcione evidencia sólida sobre cuestiones de diseño para constructos clave a fin de lograr la estandarización y reproducibilidad. Esto permitirá a los investigadores de la ESM trabajar en redes y consorcios más extensos, como ha sido el caso en los otros campos de la investigación psiquiátrica¹²⁷, con el fin de generar hallazgos congruentes y generalizables en los países.

Otro aspecto a considerar es que la recolección de datos de la ESM requiere gran inversión de tiempo y puede abrumar a los participantes en la evaluación, lo cual plantea la duda de si se puede utilizar este método en todas las poblaciones y en particular, en poblaciones vulnerables. Sin embargo, se dispone de evidencia sólida que respalda la factibilidad de utilizar la ESM en poblaciones vulnerables, tales como individuos con problemas de salud mental (graves)³, que pueden deberse a la índole de la ESM como una indagación estructurada sobre los estados mentales actuales con atractivo ecológico claro. Sin embargo, se necesitan avances para el uso de ESM en niños y en poblaciones mayores, por ejemplo, personas en las etapas iniciales de la demencia. Una perspectiva interesante aquí es el desarrollo de enfoques diádicos, que combinan la autonotificación dentro de una persona con los datos observacionales y contextuales proporcionados por un informante.

Además, múltiples investigadores han planteado la cuestión de si el preguntarse repetidamente sobre los pensamientos y conductas específicos puede, de hecho, inducir a estos pensamientos y conductas o puede hacer que los participantes alteren su comportamiento^{3,5,128}. Aunque los participantes pueden sentirse positivamente sobre el cuestionamiento repetido durante la ESM, esto no obstante puede dar lugar a que de manera consciente o inconsciente alteren su conducta. La reactividad a la medición es una dificultad clave para la investigación de la ESM, y sin embargo sigue siendo un fenómeno no bien investigado¹²⁹. No obstante, como se señaló antes, hay formas de minimizar la reactividad al seleccionar diseños y medidas de ESM apropiados.

Por último, casi todos los hallazgos hasta ahora tienen que ver con la evidencia de relaciones basadas en el modelado transversal de los datos de la ESM. Esto ahora debe explorarse más para investigar la fuerza de la evidencia que apoya otros criterios importantes

para establecer la causalidad, como el orden temporal o la evidencia experimental que utiliza modelos causales intervencionistas ecológicos¹³⁰. Así mismo, el desarrollo y la implementación adicionales de nuevas técnicas estadísticas son cruciales aquí. Dado que la ESM está recolectando una gran cantidad de datos de cada persona individual, esto puede vincularse a otras fuentes, como grandes datos, para vigilar y reconocer el estado de un individuo¹⁰⁸ y contexto para proporcionar tarde o temprano intervenciones contextualizadas adaptadas a la persona (aunque esto puede requerir un número de observaciones mucho más considerable que el que suele obtenerse).

Hay además un inmenso potencial emergente para combinar la ESM con las tecnologías de monitorización a distancia física. Combinar la ESM con la evaluación mediante dispositivos portables, por ejemplo, actividad física, variabilidad de la frecuencia cardíaca o el sueño, puede aclarar aspectos incluso más enriquecidos y más detallados en diversos niveles de causalidad (biológica, psicológica, social)^{131,132}. Otro paso consiste en incluir datos de sistemas de percepción de contexto utilizando datos de sensores que automáticamente proporcionan información sobre variables contextuales relevantes¹⁰⁸. Un extenso estudio que se está realizando en Europa, RADAR-CNS (<https://www.radar-cns.org>), iniciado para analizar la relevancia de los métodos de vigilancia a distancia activos y pasivos para predecir y comprender la evolución clínica de los trastornos del sistema nervioso central, inclusive la depresión, puede ser un paso importante en este respecto.

Además, uno de los siguientes pasos más importantes aunque también más difícil, es cerrar la brecha entre la investigación y la atención clínica que permitiría la implementación de la ESM en la vigilancia sistemática y la medición de las variables en los servicios de salud mental. La ESM tiene un enorme potencial para contribuir y mejorar la atención clínica. Sin embargo, hasta la fecha, ha sido difícil de implementar, debido a problemas relacionados con la seguridad de datos, la propiedad de datos, la privacidad y el consentimiento, el acceso a la tecnología así como la integración de los sistemas de gestión de datos en los servicios de salud mental. Se necesitan más iniciativas de implementación para cerrar esta brecha.

CONCLUSIONES

En resumen, hemos demostrado que la ESM es una metodología indispensable en la investigación en psiquiatría. Añade nuevos esclarecimientos y perspectivas adicionales a los métodos estándar, enriquece nuestra comprensión de los fenómenos psicopatológicos y sus mecanismos asociados y ofrece oportunidades claras para mejorar y modificar el ejercicio clínico.

Sigue habiendo una serie de consideraciones y retos y, conforme aumenta el conjunto de investigaciones en este campo, surge la necesidad apremiante de avances metodológicos. Sin embargo, puesto que el empleo de la ESM crea la posibilidad de estudiar y analizar relaciones temporales en contextos sociales cotidianos, así como el ajuste del tratamiento a las necesidades individuales, ofrece una de las mejores oportunidades para la medicina personalizada en psiquiatría, tanto desde una perspectiva de investigación como clínica.

AGRADECIMIENTOS

El segundo y el tercer autores contribuyeron en igual proporción a este artículo. Este estudio fue financiado por un apoyo económico de Research Foundation Flanders (FWO) Odysseus

(G0F8416N) y un apoyo económico consolidador del European Research Council (ERC-2012-StG, proyecto 309767 - INTE-RACT) para I. Myin-Germeys, así como un apoyo económico Veni de la Netherlands Organization for Scientific Research (apoyo económico no. 451-13-022) a U. Reininghaus.

BIBLIOGRAFÍA

- Mehl MR, Conner TS (eds). Handbook of research methods for studying daily life. New York: Guilford, 2012.
- Hektner JM, Schmidt JA, Csikszentmihalyi M. Experience sampling method: measuring the quality of everyday life. Thousand Oaks: Sage, 2007.
- Myin-Germeys I, Oorschot M, Collip D et al. Experience sampling research in psychopathology: opening the black box of daily life. *Psychol Med* 2009;39:1533-47.
- Stone AA, Shiffman S. Ecological momentary assessment (EMA) in behavioral medicine. *Ann Behav Med* 1994;16:199-202.
- Shiffman S, Stone AA, Hufford MR. Ecological momentary assessment. *Annu Rev Clin Psychol* 2008;4:1-32.
- Barker RG. Ecological psychology; concepts and methods for studying the environment of human behavior. Stanford: Stanford University Press, 1968.
- Shapiro L (ed). The Routledge handbook of embodied cognition. New York: Routledge, 2014.
- Myin E, Van Eemeren J. Embodied and embedded cognition. In: Stam H, Hooren H, de Jong H (eds). The Sage handbook of theoretical psychology. Thousand Oaks: Sage (in press).
- Ben-Zeev D, Young MA. Accuracy of hospitalized depressed patients' and healthy controls' retrospective symptom reports: an experience sampling study. *J Nerv Ment Dis* 2010;198:280-5.
- Ben-Zeev D, McHugo GJ, Xie H et al. Comparing retrospective reports to real-time/real-place mobile assessments in individuals with schizophrenia and a nonclinical comparison group. *Schizophr Bull* 2012;38:396-404.
- Blum LH, Vakhrusheva J, Saperstein A et al. Depressed mood in individuals with schizophrenia: a comparison of retrospective and real-time measures. *Psychiatry Res* 2015;227:318-23.
- Strauss GP, Cohen AS. A transdiagnostic review of negative symptom phenomenology and etiology. *Schizophr Bull* 2017;43:712-9.
- Oorschot M, Lataster T, Thewissen V et al. Emotional experience in negative symptoms of schizophrenia – no evidence for a generalized hedonic deficit. *Schizophr Bull* 2013;39:217-25.
- Myin-Germeys I, Delespaul PA, deVries MW. Schizophrenia patients are more emotionally active than is assumed based on their behavior. *Schizophr Bull* 2000;26:847-54.
- Heininga VE, van Roekel E, Wichers M et al. Reward and punishment learning in daily life: a replication study. *PLoS One* 2017;12:e0180753.
- Heininga VE, Van Roekel E, Ahles JJ et al. Positive affective functioning in anhedonic individuals' daily life. *J Affect Disord* 2017;218:437-45.
- van Roekel E, Bennis EC, Bastiaansen JA et al. Depressive symptoms and the experience of pleasure in daily life: an exploration of associations in early and late adolescence. *J Abnorm Child Psychol* 2016;44:999-1009.
- Gard DE, Kring AM, Gard MG et al. Anhedonia in schizophrenia: distinctions between anticipatory and consummatory pleasure. *Schizophr Res* 2007;93:253-60.
- Brown LH, Silvia PJ, Myin-Germeys I et al. When the need to belong goes wrong: the expression of social anhedonia and social anxiety in daily life. *Psychol Sci* 2007;18:778-82.
- Wichers M, Kasanova Z, Bakker J et al. From affective experience to motivated action: tracking reward-seeking and punishment-avoidant behaviour in real-life. *PLoS One* 2015;10:e0129722.
- Moran EK, Culbreth AJ, Barch DM. Ecological momentary assessment of negative symptoms in schizophrenia: relationships to effort-based decision making and reinforcement learning. *J Abnorm Psychol* 2017;126:96-105.
- Kasanova Z, Ceccarini J, Frank M et al. Intact striatal dopaminergic modulation of reward learning and daily-life reward-oriented behaviour in relatives of individuals with psychotic disorder. *Psychol Med* 2017;13:1-6.
- Kasanova Z, Ceccarini J, Frank MJ et al. Striatal dopaminergic modulation of reinforcement learning predicts reward-oriented behavior in daily life. *Biol Psychol* 2017;127:1-9.
- Aldao A. The future of emotion regulation research: capturing context. *Perspect Psychol Sci* 2013;8:155-72.
- Gratz KL, Roemer L. Multidimensional assessment of emotion regulation and dysregulation: development, factor structure, and initial validation of the difficulties in Emotion Regulation Scale. *J Psychopathol Behav Assess* 2004;26:41-54.
- Houben M, van den Noortgate W, Kuppens P. The relation between short-term emotion dynamics and psychological well-being: a meta-analysis. *Psychol Bull* 2015;41:901-30.
- Visser KF, Esfahlani FZ, Sayama H et al. An ecological momentary assessment evaluation of emotion regulation abnormalities in schizophrenia. *Psychol Med* (in press).
- Pavlickova H, Varese F, Smith A et al. The dynamics of mood and coping in bipolar disorder: longitudinal investigations of the inter-relationship between affect, self-esteem and response styles. *PLoS One* 2013;8:e62514.
- Timm C, Ubl B, Zamoscik V et al. Cognitive and affective trait and state factors influencing the long-term symptom course in remitted depressed patients. *PLoS One* 2017;12:e0178759.
- van de Leemput IA, Wichers M, Cramer AOJ et al. Critical slowing down as early warning for the onset and termination of depression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111:87-92.
- Oorschot M, Lataster T, Thewissen V et al. Temporal dynamics of visual and auditory hallucinations in psychosis. *Schizophr Res* 2012;140:77-82.
- Thewissen V, Bentall RP, Lecomte T et al. Fluctuations in self-esteem and paranoia in the context of daily life. *J Abnorm Psychol* 2008;117:143-53.
- 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.
- Udachina A, Thewissen V, Myin-Germeys I et al. Understanding the relationships between self-esteem, experiential avoidance, and paranoia: structural equation modelling and experience sampling studies. *J Nerv Ment Dis* 2009;197:661-8.
- 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.
- Nock MK, Favazza A. Non-suicidal self-injury: definition and classification. In: Nock MK (ed). Understanding non-suicidal self-injury: origins, assessment, and treatment. Washington: American Psychological Association, 2009:9-18.
- Collip D, Oorschot M, Thewissen V et al. Social world interactions: how company connects to paranoia. *Psychol Med* 2011;41:911-21.
- Nock MK, Prinstein MJ, Sterba SK. Revealing the form and function of self-injurious thoughts and behaviors: a real-time ecological assessment study among adolescents and young adults. *J Abnorm Psychol* 2009;118:816-27.
- Armey MF, Crowther JH, Miller IW. Changes in ecological momentary assessment reported affect associated with episodes of nonsuicidal selfinjury. *Behav Ther* 2011;42:579-88.
- Henquet C, van Os J, Kuepper R et al. Psychosis reactivity to cannabis use in daily life: an experience sampling study. *Br J Psychiatry* 2010;196:447-53.
- Oorschot M, Lataster T, Thewissen V et al. Mobile assessment in schizophrenia: a data-driven momentary approach. *Schizophr Bull* 2012;38:405-13.
- Myin-Germeys I, Peeters F, Havermans R et al. Emotional reactivity to daily life stress in psychosis and affective disorder: an experience sampling study. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107:124-31.
- van Winkel M, Nicolson NA, Wichers M et al. Daily life stress reactivity in remitted versus non-remitted depressed individuals. *Eur Psychiatry* 2015;30:441-7.

44. Collip D, Nicolson NA, Lardinois M et al. Daily cortisol, stress reactivity and psychotic experiences in individuals at above average genetic risk for psychosis. *Psychol Med* 2011;41:2305-15.
45. Lataster T, Collip D, Lardinois M et al. Evidence for a familial correlation between increased reactivity to stress and positive psychotic symptoms: stress-reactivity and psychotic symptoms. *Acta Psychiatr Scand* 2010;122:395-404.
46. Lataster T, Wichers M, Jacobs N et al. Does reactivity to stress cosegregate with subclinical psychosis? A general population twin study. *Acta Psychiatr Scand* 2009;119:45-53.
47. Myin-Germeys I, Van Os J, Schwartz J et al. Emotional reactivity to daily life stress in psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:1137-44.
48. Palmier-Claus JE, Dunn G, Lewis SW. Emotional and symptomatic reactivity to stress in individuals at ultra-high risk of developing psychosis. *Psychol Med* 2012;42:1003-12.
49. Reininghaus U, Kempton MJ, Valmaggia L et al. Stress sensitivity, aberrant salience, and threat anticipation in early psychosis: an experience sampling study. *Schizophr Bull* 2016;42:712-22.
50. Reininghaus U, Gayer-Anderson C, Valmaggia L et al. Psychological processes underlying the association between childhood trauma and psychosis in daily life: an experience sampling study. *Psychol Med* 2016;46:2799-813.
51. van der Steen Y, Gimpel-Drees J, Lataster T et al. Clinical high risk for psychosis: the association between momentary stress, affective and psychotic symptoms. *Acta Psychiatr Scand* 2017;136:63-73.
52. Myin-Germeys I, Delespaul P, Van Os J. Behavioural sensitization to daily life stress in psychosis. *Psychol Med* 2005;35:733-41.
53. Klippel A, Myin-Germeys I, Chavez-Baldini U et al. Modeling the interplay between psychological processes and adverse, stressful contexts and experiences in pathways to psychosis: an experience sampling study. *Schizophr Bull* 2017;43:302-15.
54. Myin-Germeys I, van Os J. Stress-reactivity in psychosis: evidence for an affective pathway to psychosis. *Clin Psychol Rev* 2007;27:409-24.
55. Cristobal-Narvaez P, Sheinbaum T, Ballestri S et al. Impact of adverse childhood experiences on psychotic-like symptoms and stress reactivity in daily life in nonclinical young adults. *PLoS One* 2016;11:e0153557.
56. Glaser JP, van Os J, Portegijs PJM et al. Childhood trauma and emotional reactivity to daily life stress in adult frequent attenders of general practitioners. *J Psychosom Res* 2006;61:229-36.
57. Lardinois M, Lataster T, Mengelers R et al. Childhood trauma and increased stress sensitivity in psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2011;123:28-35.
58. Rauschenberg C, van Os J, Cremers D et al. Stress sensitivity as a putative mechanism linking childhood trauma and psychopathology in youth's daily life. *Acta Psychiatr Scand* 2017;136:373-88.
59. van Nierop M, Lecci A, Myin-Germeys I et al. Stress reactivity links childhood trauma exposure to an admixture of depressive, anxiety, and psychosis symptoms. *Psychiatry Res* 2018;260:451-7.
60. Myin-Germeys I, Krabbendam L, Delespaul PA et al. Do life events have their effect on psychosis by influencing the emotional reactivity to daily life stress? *Psychol Med* 2003;33:327-33.
61. Wichers M, Schrijvers D, Geschwind N et al. Mechanisms of gene-environment interactions in depression: evidence that genes potentiate multiple sources of adversity. *Psychol Med* 2009;39:1077-86.
62. Collip D, Myin-Germeys I, Van Os J. Does the concept of "sensitization" provide a plausible mechanism for the putative link between the environment and schizophrenia? *Schizophr Bull* 2008;34:220-5.
63. Collip D, Wigman JTW, Myin-Germeys I et al. From epidemiology to daily life: linking daily life stress reactivity to persistence of psychotic experiences in a longitudinal general population study. *PLoS One* 2013;8:e62688.
64. Wichers M, Geschwind N, Jacobs N et al. Transition from stress sensitivity to a depressive state: longitudinal twin study. *Br J Psychiatry* 2009;195:498-503.
65. Charles ST, Piazza JR, Mogle J et al. The wear and tear of daily stressors on mental health. *Psychol Sci* 2013;24:733-41.
66. Vaessen T, van Nierop M, Decoster J et al. Is sensitivity to daily stress predictive of onset or persistence of psychopathology? *Eur Psychiatry* 2017;45:167-73.
67. Klippel A, Viechtbauer W, Reininghaus U et al. The cascade of stress: a network approach to explore differential dynamics in populations varying in risk for psychosis. *Schizophr Bull* 2018;44:328-37.
68. Dejonckheere E, Bastian B, Fried EI et al. Perceiving social pressure not to feel negative predicts depressive symptoms in daily life. *Depress Anxiety* 2017;34:836-44.
69. Bos FM, Blaauw FJ, Snippe E et al. Exploring the emotional dynamics of subclinically depressed individuals with and without anhedonia: an experience sampling study. *J Affect Disord* 2018;228:186-93.
70. Collip D, Habets P, Marcelis M et al. Hippocampal volume as marker of daily life stress sensitivity in psychosis. *Psychol Med* 2013;43:1377-87.
71. Habets P, Collip D, Myin-Germeys I et al. Pituitary volume, stress reactivity and genetic risk for psychotic disorder. *Psychol Med* 2012;42:1523-33.
72. Fischer S, Breithaupt L, Wonderlich J et al. Impact of the neural correlates of stress and cue reactivity on stress related binge eating in the natural environment. *J Psychiatr Res* 2017;92:15-23.
73. Hernaes D, Collip D, Lataster J et al. Psychotic reactivity to daily life stress and the dopamine system: a study combining experience sampling and [18F]fallypride positron emission tomography. *J Abnorm Psychol* 2015;124:27-37.
74. Tully LM, Lincoln SH, Hooker CI. Lateral prefrontal cortex activity during cognitive control of emotion predicts response to social stress in schizophrenia. *Neuroimage Clin* 2014;6:43-53.
75. Buckley TC, Holohan D, Greif JL et al. Twenty-four-hour ambulatory assessment of heart rate and blood pressure in chronic PTSD and non-PTSD veterans. *J Trauma Stress* 2004;17:163-71.
76. Edmondson D, Sumner JA, Kronish IM et al. The association of post-traumatic stress disorder with clinic and ambulatory blood pressure in healthy adults. *Psychosom Med* 2018;80:55-61.
77. Peeters F, Nicholson NA, Berkhof J. Cortisol responses to daily events in major depressive disorder. *Psychosom Med* 2003;65:836-41.
78. Vaessen T, Kasanova Z, Hernaes D et al. Cortisol reactivity to daily-life stressors in psychosis. Submitted for publication.
79. Schneider M, Reininghaus U, van Nierop M et al. Does the Social Functioning Scale reflect real-life social functioning? An experience sampling study in patients with a non-affective psychotic disorder and healthy control individuals. *Psychol Med* 2017;47:2777-86.
80. Oorschot M, Lataster T, Thewissen V et al. Symptomatic remission in psychosis and real-life functioning. *Br J Psychiatry* 2012;201:215-20.
81. van Winkel M, Wichers M, Collip D et al. Unraveling the role of loneliness in depression: the relationship between daily life experience and behavior. *Psychiatry* 2017;80:104-17.
82. Janssens M, Lataster T, Simons CJP et al. Emotion recognition in psychosis: no evidence for an association with real world social functioning. *Schizophr Res* 2012;142:116-21.
83. Schneider M, Myin E, Myin-Germeys I. Is social cognition a prerequisite for social interaction? A study in psychotic disorder. Submitted for publication.
84. Leendertse P, Myin-Germeys I, Lataster T et al. Subjective quality of life in psychosis: evidence for an association with real world functioning? *Psychiatry Res* 2018;261:116-23.
85. Myin-Germeys I, Birchwood M, Kwapiil T. From environment to therapy in psychosis: a real-world momentary assessment approach. *Schizophr Bull* 2011;37:244-7.
86. Moore RC, Depp CA, Wetherell JL et al. Ecological momentary assessment versus standard assessment instruments for measuring mindfulness, depressed mood, and anxiety among older adults. *J Psychiatr Res* 2016;75:116-23.
87. van Os J, Delespaul P, Barge D et al. Testing an mhealth momentary assessment routine outcome monitoring application: a focus on restoration of daily life positive mood states. *PLoS One* 2014;9:e115254.
88. Geschwind N, Peeters F, Drukker M et al. Mindfulness training increases momentary positive emotions and reward experience in ad-

- ults vulnerable to depression: a randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 2011;79:618-28.
89. Eddington KM, Burgin CJ, Silvia PJ et al. The effects of psychotherapy for major depressive disorder on daily mood and functioning: a longitudinal experience sampling study. *Cogn Ther Res* 2017;41:266-77.
 90. So SH, Peters ER, Swendsen J et al. Changes in delusions in the early phase of antipsychotic treatment – an experience sampling study. *Psychiatry Res* 2014;215:568-73.
 91. Lataster J, Thewissen V, Bak M et al. Emotional experience and estimates of D2 receptor occupancy in psychotic patients treated with haloperidol, risperidone, or olanzapine: an experience sampling study. *J Clin Psychiatry* 2011;72:1397-404.
 92. Forbes EE, Stepp SD, Dahl RE et al. Real-world affect and social context as predictors of treatment response in child and adolescent depression and anxiety: an ecological momentary assessment study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2012;22:37-47.
 93. Peeters F, Berkhof J, Rottenberg J et al. Ambulatory emotional reactivity to negative daily life events predicts remission from major depressive disorder. *Behav Res Ther* 2010;48:754-60.
 94. Geschwind N, Nicolson NA, Peeters F et al. Early improvement in positive rather than negative emotion predicts remission from depression after pharmacotherapy. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011;21:241-7.
 95. Wichers MC, Barge-Schaapveld D, Nicolson NA et al. Reduced stress sensitivity or increased reward experience: the psychological mechanism of response to antidepressant medication. *Neuropsychopharmacology* 2009;34:923-31.
 96. Wichers M, Lothmann C, Simons CJP et al. The dynamic interplay between negative and positive emotions in daily life predicts response to treatment in depression: a momentary assessment study: emotional dynamics and future treatment response. *Br J Clin Psychol* 2012;51:206-22.
 97. Myin-Germeys I, Klippel A, Steinhart H et al. Ecological momentary interventions in psychiatry. *Curr Opin Psychiatry* 2016;29:258-63.
 98. Batink T, Bakker J, Vaessen T et al. Acceptance and commitment therapy in daily life training: a feasibility study of an mhealth intervention. *JMIR MHealth UHealth* 2016;4:e103.
 99. Steinhart H, Vaessen T, Batink T et al. ACT in daily life: a momentary intervention approach. Submitted for publication.
 100. Ben-Zeev D, Kaiser SM, Brenner CJ et al. Development and usability testing of FOCUS: a smartphone system for self-management of schizophrenia. *Psychiatr Rehabil J* 2013;36:289.
 101. Ben-Zeev D, Brenner CJ, Begale Met et al. Feasibility, acceptability, and preliminary efficacy of a smartphone intervention for schizophrenia. *Schizophr Bull* 2014;40:1244-53.
 102. Depp CA, Ceglowski J, Wang VC et al. Augmenting psychoeducation with a mobile intervention for bipolar disorder: a randomized controlled trial. *J Affect Disord* 2015;174:23-30.
 103. Snippe E, Simons CJP, Hartmann JA et al. Change in daily life behaviors and depression: within-person and between-person associations. *Health Psychol* 2016;35:433-41.
 104. Kramer I, Simons CJ, Hartmann JA et al. A therapeutic application of the experience sampling method in the treatment of depression: a randomized controlled trial. *World Psychiatry* 2014;13:68-77.
 105. Menon V, Rajan TM, Sarkar S. Psychotherapeutic applications of mobile phone-based technologies: a systematic review of current research and trends. *Indian J Psychol Med* 2017;39:4-11.
 106. Naslund JA, Marsch LA, McHugo GJ et al. Emerging mhealth and ehealth interventions for serious mental illness: a review of the literature. *J Ment Health* 2015;24:321-32.
 107. Wenze SJ, Armev MF, Miller IW. Feasibility and acceptability of a mobile intervention to improve treatment adherence in bipolar disorder: a pilot study. *Behav Modif* 2014;38:497-515.
 108. Burns MN, Begale M, Duffecy J et al. Harnessing context sensing to develop a mobile intervention for depression. *J Med Internet Res* 2011;13:e55.
 109. Roepke AM, Jaffee SR, Riffle OM et al. Randomized controlled trial of SuperBetter, a smartphone-based/internet-based self-help tool to reduce depressive symptoms. *Games Health J* 2015;4:235-46.
 110. Watts S, Mackenzie A, Thomas C et al. CBT for depression: a pilot RCT comparing mobile phone vs. computer. *BMC Psychiatry* 2013;13:49.
 111. Granholm E, Ben-Zeev D, Link PC et al. Mobile assessment and treatment for schizophrenia (MATS): a pilot trial of an interactive textmessaging intervention for medication adherence, socialization, and auditory hallucinations. *Schizophr Bull* 2012;38:414-25.
 112. Heron KE, Smyth JM. Ecological momentary interventions: incorporating mobile technology into psychosocial and health behaviour treatments. *Br J Health Psychol* 2010;15:1-39.
 113. Wichers M, Hartmann JA, Kramer IMA et al. Translating assessments of the film of daily life into person-tailored feedback interventions in depression. *Acta Psychiatr Scand* 2011;123:402-3.
 114. Conner TS. Experience sampling and ecological momentary assessment with mobile phones. <http://www.otago.ac.nz/psychology/otago047475>.
 115. Bolger N, Davis A, Rafaeli E. Diary methods: capturing life as it is lived. *Annu Rev Psychol* 2003;54:579-616.
 116. Wang LP, Maxwell SE. On disaggregating between-person and within-person effects with longitudinal data using multilevel models. *Psychol Methods* 2015;20:63-83.
 117. Bolger N, Laurenceau J. Intensive longitudinal methods: an introduction to diary and experience sampling research. New York: Guilford, 2013.
 118. Verbeke G, Lesaffre E. A linear mixed-effects model with heterogeneity in the random-effects population. *J Am Stat Assoc* 1996;91:217-21.
 119. Hedeker D, Mermelstein RJ, Demirtas H. Modeling between-subject and within-subject variances in ecological momentary assessment data using mixed-effects location scale models. *Stat Med* 2012;31:3328-36.
 120. Tan X, Shiyko MP, Li R et al. A time-varying effect model for intensive longitudinal data. *Psychol Methods* 2012;17:61-77.
 121. Dziak JJ, Li R, Tan X et al. Modeling intensive longitudinal data with mixtures of nonparametric trajectories and time-varying effects. *Psychol Methods* 2015;20:444-69.
 122. Bak M, Drukker M, Hasmi L et al. An n51 clinical network analysis of symptoms and treatment in psychosis. *PLoS One* 2016;11:e0162811.
 123. Bringmann LF, Vissers N, Wichers Met et al. A network approach to psychopathology: new insights into clinical longitudinal data. *PLoS One* 2013;8:e60188.
 124. Borsboom D. A network theory of mental disorders. *World Psychiatry* 2017;16:5-13.
 125. Crayen C, Eid M, Lischetzke T et al. Exploring dynamics in mood regulation – mixture latent Markov modeling of ambulatory assessment data. *Psychosom Med* 2012;74:366-76.
 126. Viechtbauer W, Lataster T, Rintala A et al. Evidence for a two-factor positive and negative affect structure in daily life. Submitted for publication.
 127. O'Donovan MC. What have we learned from the Psychiatric Genomics Consortium. *World Psychiatry* 2015;14:291-3.
 128. Palmier-Claus JE, Myin-Germeys I, Barkus E et al. Experience sampling research in individuals with mental illness: reflections and guidance. *Acta Psychiatr Scand* 2011;123:12-20.
 129. Wray TB, Merrill JE, Monti PM. Using ecological momentary assessment (EMA) to assess situation-level predictors of alcohol use and alcohol-related consequences. *Alcohol Res Curr Rev* 2014;36:19.
 130. Reininghaus U, Depp CA, Myin-Germeys I. Ecological interventionist causal models in psychosis: targeting psychological mechanisms in daily life. *Schizophr Bull* 2016;42:264-9.
 131. Krieger N. A glossary for social epidemiology. *J Epidemiol Community Health* 2001;55:693-700.
 132. Kendler KS. Explanatory models for psychiatric illness. *Am J Psychiatry* 2008;165:695-702.

DOI:10.1002/wps.20513

Más allá del concepto de “estado mental de riesgo”: transición a la psiquiatría transdiagnóstica

PATRICK D. MCGORRY, JESSICA A. HARTMANN, RACHAEL SPOONER, BARNABY NELSON

Orygen, The National Centre of Excellence in Youth Mental Health, and Centre for Youth Mental Health, University of Melbourne, Parkville, Australia

El “estado mental de riesgo” para el enfoque en la psicosis ha sido un paradigma de investigación catalítico muy productivo en los últimos 25 años. En este artículo analizamos el paradigma y resumimos sus enseñanzas cruciales, que comprenden la valencia de este fenotipo para los desenlaces de psicosis futura, pero también para los trastornos no psicóticos comórbidos, persistentes o iniciales; y la evidencia de que el inicio del trastorno psicótico puede al menos retrasarse en pacientes con riesgo ultraelevado (UHR), y que algún trastorno psicótico de umbral completo puede surgir de estados de riesgo no captados mediante los criterios de UHR. El paradigma también ha iluminado los factores de riesgo y los mecanismos que intervienen en el inicio de la psicosis. Sin embargo, los hallazgos de este y otros paradigmas relacionados indican la necesidad de desarrollar nuevas estrategias de identificación y diagnósticas. Estos hallazgos comprenden la alta prevalencia y repercusión de los trastornos mentales en personas jóvenes, las limitaciones de los sistemas diagnósticos actuales y los métodos de identificación del riesgo, los patrones de síntomas difusos e inestables en etapas incipientes, y sus trayectorias transdiagnósticas pluripotentes. El método que recientemente hemos adoptado se ha basado en el modelo de estadificación clínica y adapta el enfoque original de “estado mental de riesgo” para abarcar una gama más amplia de síndromes de entradas y salidas elegidos como objetivo. Este enfoque está respaldado por una serie de estrategias nuevas de modelación y predicción que reconocen y reflejan la naturaleza dinámica de la psicopatología, como la teoría de sistemas dinámicos, la teoría de redes y el modelado conjunto. Es importante que un enfoque transdiagnóstico más amplio y la intensificación de la predicción específica (caracterización o aumento de la precisión) se pueden lograr al mismo tiempo. Se puede desarrollar una estrategia integral que aplique estos nuevos enfoques de predicción, así como el aprendizaje automático y modelos multimodales probabilísticos iterativos, una mezcla de datos psicológicos subjetivos, alteraciones físicas (por ejemplo, medidas de EEG) y biomarcadores (por ejemplo, neuroinflamación, anomalías de redes neurales) adquiridos a través de las evaluaciones secuenciales o longitudinales detalladas. Esta estrategia finalmente podría mejorar nuestra comprensión y capacidad para predecir el inicio, el curso temprano y la evolución de los trastornos mentales, abriendo otras vías para intervenciones preventivas.

Palabras clave: Estado mental de riesgo, psicosis, riesgo ultraelevado, transición, psiquiatría transdiagnóstica, estadificación clínica, CHARMS, estrategias de predicción, teoría de redes, teoría de sistemas dinámicos, modelación conjunta.

(*World Psychiatry* 2018;17:133–142)

Las estrategias habituales para el diagnóstico psiquiátrico han batallado al guiar la asistencia a los pacientes e iluminar las causas y mecanismos subyacentes a los trastornos mentales. En consecuencia y en forma apropiada son objeto de críticas constantes. Ha habido muy poca innovación en más de un siglo en la forma en que conceptualizamos y clasificamos las enfermedades mentales, y lo que se ha considerado como avances realmente solo representa esfuerzos para amortiguar un paradigma deficiente.

¿Cómo podemos trascender un siglo de estancamiento y abrir el camino a un tratamiento psiquiátrico más eficaz que sea congruente para profesionales clínicos, investigadores y el público? Un cuarto de siglo después de la formulación del concepto del “estado mental de riesgo”, podríamos estar en la cúspide de transformar cómo abordamos el reto de definir y tratar las enfermedades mentales. En este artículo describimos cómo este concepto transformacional puede señalar el camino a reconsiderar radicalmente con mayor claridad, utilidad y validez.

“ESTADOS MENTALES DE RIESGO”: ORÍGENES Y ANÁLISIS EQUILIBRADO

¿Cómo se originó el concepto de riesgo/riesgo clínico elevado/riesgo ultraelevado (UHR) y cuál fue la intención estratégica inherente al mismo?

Se ha sabido muy bien durante el último siglo que las formas graves de trastorno mental, notablemente la esquizofrenia, suelen ir precedidas de un periodo de síntomas relativamente inespecífico, que son subumbral en la naturaleza y de gravedad y claridad insuficientes para justificar un diagnóstico. Consi-

derados a través de una óptica determinista de la nosología del siglo XIX, el término “pródromo”, con su sentido de progresión inevitable, parecía captar bien el concepto.

Sin embargo, para que se desarrollara un enfoque preventivo en el tratamiento de los trastornos mentales potencialmente graves, esta mentalidad determinista y fatalista tuvo que cambiar. El nexo fatalista entre el diagnóstico y el pronóstico dentro del concepto de la esquizofrenia tenía que destruirse o relajarse drásticamente. El pronóstico tenía que considerarse como algo que era maleable y el restablecimiento como algo posible. Este objetivo fue inherente a la decisión de ampliar el enfoque en la psicosis temprana e incluir toda la gama de trastornos psicóticos, permaneciendo agnóstico sobre la evolución futura del trastorno.^{1,2}

Este enfoque hizo más sentido pues muchos cuadros clínicos eran mezclas de trastorno afectivo y psicótico y solo podían asignarse arbitrariamente de acuerdo a un sistema binario de esquizofrenia/trastorno afectivo psicótico. Únicamente alrededor de un 60% de los pacientes con primer episodio de psicosis cumplían los criterios operacionales para la esquizofrenia o el trastorno esquizofreniforme³. La psicosis de primer episodio se consideraba como una etapa temprana de la enfermedad psicótica que por lo demás podía tener desenlaces heterogéneos, desde la remisión completa hasta la evolución a lo largo de un espectro del trastorno afectivo psicótico hasta la esquizofrenia, con niveles variables de alteración funcional relacionada. El hecho de que los desenlaces superpuestos y fluctuantes fuesen frecuentes respaldó la decisión de seleccionar un amplio límite para la entrada.

Esta mentalidad se extendió a la reconceptuación del periodo prodrómico como un “estado de riesgo mental” más que como

una entidad fija, que pudiera resolverse por completo, persistir o avanzar en varias direcciones posibles. Esto se ha tomado en cuenta por los datos empíricos que muestran que alrededor de un 36% de los pacientes con “estado mental de riesgo” avanzan a la psicosis al cabo de tres años, aproximadamente un tercio tienen síntomas psicóticos atenuados persistentes y un tercio tienen remisión de los síntomas^{4,5}. Se consideró que la transición era un concepto crucial para definir desde el punto de vista operacional la progresión de los síntomas psicóticos umbrales a los psicóticos positivos inconsistentes y los síntomas de umbral completo sostenidos.

Aunque nuestra meta en el tratamiento es optimizar los desenlaces funcionales, la transición es un suceso importante que implica una enfermedad probablemente más grave y que sin duda exige un cambio en el tratamiento, es decir, el uso de medicación antipsicótica. Esta fue la transición a la psicosis, no a la esquizofrenia, y se consideraba que era importante definirla de esta manera específica para vincularla con una decisión de tratamiento decisiva. Es una cuestión potencialmente diferente si podría haber un cambio cualitativo en la neurobiología subyacente en el mismo punto específico o en cualquier otro⁶. Una vez más, solo un 60% de los pacientes que tenían transición atraerían un diagnóstico de esquizofrenia o un trastorno esquizofreniforme.

Sin embargo, como más tarde resultó, el campo de la psicosis temprana se dividió de alguna manera hacia la posibilidad de ampliar el enfoque en espectro completo de la psicosis, en el que mucho, sobre todo en Norteamérica y partes de Europa, todavía se apega a la fe en la validez del concepto de esquizofrenia. De ahí que muchos programas para la psicosis de primer episodio estén dirigidos a los programas de esquizofrenia de primer episodio que tenían un flujo sobre el efecto que más tarde abarcó el paradigma de UHR.

El objetivo de la estrategia de UHR no es la esquizofrenia, sino la psicosis. La tenacidad del enfoque en la esquizofrenia ha impulsado en parte algunas críticas recientes, incluyendo la de van Os y Guloksuz⁷ en un número previo de esta revista. Respalbamos el principal motivo de esa crítica, y la mayor parte de sus conclusiones. Sin embargo, en su intento por acelerar el deceso del concepto de esquizofrenia cada vez más frágil, estos autores parecen haber malinterpretado algunos aspectos de la evidencia en relación con el campo del UHR. Es necesaria una crítica más equilibrada y una síntesis para resaltar el verdadero valor de lo que ha surgido en dos décadas de investigación heurística y abrir el camino al proceso genuino y excitante en la atención preventiva. No deseamos aquí erigir una defensa línea a línea del campo de UHR, pero necesitamos esclarecer algunos aspectos.

En primer lugar, la transición se ha definido de manera robusta y operativa, con base en la sincronía generalmente acordada (aunque arbitraria) de un cambio de tratamiento clave. Esta definición ha recibido una validación importante a través de estudios que muestran que un rango de marcadores neurobiológicos difieren al inicio en quienes evolucionan frente a los que no evolucionan a la psicosis, y a veces un cambio longitudinal en los que hacen la transición en comparación con los que no^{6,8-11}. Sin embargo, estos estudios no nos permiten definir el punto de transición óptima desde un punto de vista neurobiológico. Aunque el desenlace funcional es peor en quienes hacen la transición, no es el único factor predictor o correlativo de este punto en la evolución del trastorno.^{12,13}

Si la muestra es enriquecida al menos a un nivel del 20% “de positivos verdaderos” para la subsiguiente psicosis de primer episodio, es estadísticamente posible predecir quién tiene riesgo especialmente alto para la transición¹⁴ e incluso asignar a los individuos a diferentes “clases de riesgo”.¹⁵ De hecho, el paradigma de la investigación en UHR ha sido un enfoque muy productivo, iluminando factores de riesgo, marcadores predictivos y apuntando hacia mecanismos etiológicos que intervienen en el inicio de los trastornos psiquiátricos, aunque con unas limitaciones que ahora podrían abordarse eficazmente y una traducción hacia la asistencia clínica que podría implementarse de manera más eficaz (véase adelante)^{14,16,17}.

Las intervenciones durante la etapa de UHR del trastorno son eficaces no solo para reducir el riesgo de transición durante un mínimo de 1-2 años, sino también para mejorar los desenlaces funcionales.¹⁸⁻²⁰ Cada vez se reconoce más en el campo que la transición a la psicosis debiera de hecho no ser el único interés de la intervención, y que la variedad de trayectorias desfavorables, incluido el desenlace funcional insatisfactorio, debieran ser objetivos decisivos.²¹⁻²³ Investigación reciente identificó hasta 17 trayectorias clínicas en una muestra de UHR, en la que un 43% de los pacientes tenía desenlaces favorables (restablecimiento o remisión del estado UHR) y un 57% desfavorables (recidiva, recaída, no remisión, transición) en el curso de 1 año.²⁴

Además, cada vez se reconoce más que el “estado mental de riesgo” se debería considerar como un síndrome en sí mismo, y no solo verse como un factor que implica la progresión del trastorno. Es un estado sintomático (aunque con síntomas psicóticos por debajo del umbral para las categorías diagnósticas tradicionales) asociado a angustia, alteración funcional y disminución de la calidad de vida, más cercano en el nivel a otros trastornos psiquiátricos codificados y psicosis de primer episodio que al estado de controles sanos.²⁵ De hecho, fue uno de los motivos de que su formulación en el DSM-5 fuese como “síndrome de psicosis atenuada” más que como una categoría de riesgo²⁶.

Otra enseñanza clave que ha abierto un camino a una utilidad y progreso más amplios es que, además de la transición a la psicosis y el trastorno psicótico a más largo plazo o síntomas psicóticos subumbral persistentes, la progresión al estado de ánimo persistente, la ansiedad, los trastornos de la personalidad o por uso de sustancias también es un desenlace muy común.^{27,28} Así que, en esta etapa subumbral o temprana de la enfermedad, es esencial extender el límite más allá de la psicosis (tanto al punto de la identificación de caso como una diana preventiva). Cuijpers²⁹ previó esto al proponer una ampliación de los síndromes elegidos como objetivo basándose en gran parte en consideraciones de potencia y eficiencia de la predicción.

El reconocimiento de que no es infrecuente que el inicio de los trastornos mentales siga una evolución heterotípica (es decir, síntomas de un tipo/categoría que evoluciona hacia otro tipo/categoría) complementa esta noción. Esto se ilustra por el hecho de que el inicio de la psicosis de primer episodio puede surgir de estados precursores no psicóticos. Un análisis de Lee et. al³⁰ demostró que las personas con riesgo de trastornos no psicóticos (identificados a través de la presentación de síntomas subumbral no psicóticos) tenían un riesgo elevado de trastorno psicótico (tasa de incidencia a tres años de 3,87%), no tan alto como las personas que cumplían los criterios para UHR (24,63% de tasas

de incidencia a tres años), pero sustancialmente más altos (77,4 tantos mayor que la población general).

Por una parte, los criterios de UHR tienen mayor valencia para los desenlaces de psicosis,³¹ pero también tienen alguna valencia para los trastornos no psicóticos persistentes o iniciales^{27,32,33}. Por otra, la psicosis de umbral completo puede surgir de estados de riesgo no caracterizados por síntomas psicóticos atenuados^{30,34}.

¿CÓMO SURGEN Y EVOLUCIONAN LOS TRASTORNOS MENTALES?

Cuando las personas tienen una psicosis plena o manía o depresión profunda, es evidente que están enfermos y necesitan tratamiento. Sin embargo ¿Cómo llegaron allí? ¿Cómo comenzó el camino a la enfermedad patente y grave? La elección de algunos autores con respecto a dónde definir el límite de la enfermedad se ha visto impulsada por inquietudes en torno a sobrediagnóstico, sobretratamiento y designación. Aunque estos problemas existen en algunos sectores y jurisdicciones, la brecha de tratamiento importante que existe en todo país del mundo –solo en una minoría de ellos quienes necesitan atención de calidad puedan tener acceso a la misma–, indica que el problema del infradiagnóstico y la imposibilidad de aplicar tratamiento es un aspecto considerablemente más urgente.

No obstante, es importante definir un límite, pues está vinculado a una decisión categórica de si el tratamiento o al menos alguna clase de ayuda es necesaria y debería ofrecerse. Aducimos que este debería ser un límite borroso en el cual el paciente tiene una voz importante, no solo los profesionales de la salud, los organismos financiadores y los polemistas.^{35,36} Debería haber una política de entrada blanda pero salvaguardas vinculadas a tratamiento proporcional, que equilibren beneficios frente riesgos, con la guía de la máxima *primum non nocere*.

Definir un límite o una zona límite debe complementarse con una comprensión de la dinámica de cómo las personas se desplazan de estar “bien” hasta “enfermas”³⁷. Eaton et. al³⁸ han descrito cómo ocurre esto en términos muy claros. Las personas desarrollan síntomas por la intensificación de rasgos o características existentes dentro del rango normal de experiencia, como ansiedad o tristeza, o la adquisición de nuevas experiencias subjetivas como alucinaciones o pensamientos obsesivos, o una combinación de los dos. Los síndromes o gama de síntomas se desarrollan a través de la acumulación concomitante o secuencial de tales experiencias y conductas, y cuando manifiestan alguna coherencia y estabilidad.

Las características clave para determinar si existe un trastorno son gravedad y persistencia³⁶, aunque algunos aducen que también debe presentarse la angustia o la alteración funcional. En la vida real, estos fenómenos surgen en formas esporádicas o graduales, a menudo con altibajos, a veces siguiendo trayectorias y secuencias conocidas, otras veces de una manera más fluida y reversible. Todavía no se ha estudiado sistemáticamente cómo se estabilizan o se desvanecen, cómo atraen otras manifestaciones y patrones comórbidos y conductas.

En las etapas iniciales de los trastornos mentales, son comunes los estados subumbral difusos e inestables así como la depresión, pero a menudo se mezclan con otras características, como alteraciones psicóticas de prominencia y percepción, y

desregulación emocional, para producir una serie caleidoscópica de microfenotipos^{39,40}. Todavía no hemos definido cuál serie de variables incluir en estudios sistemáticos de esta etapa de desarrollo de la enfermedad, pero podrían incluir conceptos de síntomas habituales, estados emocionales y perceptuales momentáneos, alteraciones del yo o corporales y cambios en el sueño y la actividad motora. En este mar de psicopatología emergente, ya sabemos que los síntomas psicóticos tempranos, sobre todo si son de índole persistente⁴¹, indican un aumento del riesgo, no solo para trastornos psicóticos habituales, para los cuales tienen una mayor valencia, sino también para otros desenlaces sindrómicos y funcionales⁴²⁻⁴⁴.

Además del surgimiento y la evolución de síntomas y síndromes, la condición de paciente, la búsqueda de ayuda y la necesidad de tratamiento están influidos y definidos por factores sociológicos³⁷, notablemente prejuicio, estigma y comportamiento de enfermedad⁴⁵⁻⁴⁷. Las limitantes económicas pueden tener una fuerte influencia en dónde establecen el límite los gobiernos, los organismos de bienestar social y las aseguradoras de salud para el acceso a la cobertura económica del tratamiento. Las fuerzas ideológicas también buscan negar la realidad de la necesidad de tratamiento, al oponerse a toda evidencia disponible de que los trastornos mentales en realidad son parte de la condición humana (los “sanos preocupados”) y naturalmente curan a través de la “resiliencia.” Lo mismo podría decirse sobre las fracturas de las extremidades, que son comunes, sujetas a un proceso de salud natural, y sin embargo requieren intervención profesional para la curación óptima. Estos factores supuestamente son más potentes en el campo de la salud mental al distorsionar la definición de necesidad de tratamiento y el límite entre salud y enfermedad. Algunas variantes más sutiles de esta invalidación implican la diferenciación inútil entre los trastornos con alta y baja prevalencia.

EL NUEVO DIAGNÓSTICO: POR QUÉ TODAVÍA SON IMPORTANTES LAS CATEGORÍAS Y CÓMO DEFINIRLAS PARA QUE GUÍEN EL TRATAMIENTO Y LA INVESTIGACIÓN

El diagnóstico psiquiátrico una vez más está experimentando una crisis de confianza, la cual ha sido creada por una gama de fuerzas. Algunas derivan de aspectos fundamentales, entre ellas, nuestra incapacidad para cerrar la dicotomía psicósomática de Descartes y las complicaciones de lo que los filósofos llaman la “brecha explicativa” o el “problema duro de la consciencia”⁷⁴⁸. Otras implican la noción de que la psiquiatría puede encajar en la práctica médica tradicional sin un rediseño concienzudo y serio, y la generalización relacionada de la psiquiatría biológica⁴⁹; la invalidez de cosificar descripciones sindrómicas como entidades patológicas, y los constructos fenomenológicos y psicológicos ingenuos y diluidos parcialmente relacionados con la “revolución operacional” del DSM-III en adelante⁵⁰; la polémica de la antipsiquiatría; y, lo que es más delatador, el hecho de que el diagnóstico tiene muy poca utilidad para las decisiones de tratamiento. Estas fuerzas se han combinado para impulsar esta crisis, que llegó a su máxima expresión durante el periodo del lanzamiento del DSM-5. Se ha planteado muy razonablemente la pregunta: ¿Por qué necesitamos el diagnóstico en todo caso?

El hecho de que en muestras transdiagnósticas considerables exista un factor de psicopatología general (el factor “p”) que tiene una buena validez predictiva⁵¹, y que la mayoría de los dominios de la psicopatología parecen ajustarse a los modelos dimensionales más que categóricos, parece favorecer un enfoque unitario o por lo menos no categórico. Esta mentalidad ha ayudado a inspirar la creación del proyecto Criterios de Dominios de Investigación (RDOC), que ha aceptado un enfoque transdiagnóstico en la investigación, tratando de fundamentar la nosología psiquiátrica en la neurociencia y la ciencia conductual más que en categorías diagnósticas definidas por el DSM⁵².

En nuestro punto de vista, este enfoque resta demasiada importancia al rol de la clasificación basada en fenotipo y sobre amplifica el rol que desempeñan los constructos de neurociencia y conductuales, los cuales, aunque sin duda contribuyen a comprender la etiología del trastorno psiquiátrico, debieran considerarse como complementarios más que centrales al “objeto” de la investigación psiquiátrica y la práctica clínica. Como hemos planteado en otra parte⁵⁰ parte de la frustración con la clasificación basada en fenotipo, y el bloqueo percibido que ha introducido al progreso de la investigación, puede ser atribuible no a esa clasificación en sí sino más bien a la naturaleza sobresimplificada y amplia de las descripciones psicopatológicas contemporáneas presentes en el DSM-III en adelante y en muchos de los instrumentos utilizados para medir la psicopatología en los estudios de investigación⁴⁸. Para tomar prestada la terminología geológica, enfocarse en la placa tectónica (neurobiología subyacente) no debería reemplazar o compensar la caracterización deficiente de la topografía (fenomenología). Además, el enfoque de RDOC hasta ahora no confiere beneficio diagnóstico a la asistencia clínica, y su factibilidad en muchos contextos clínicos es cuestionable.

Otro enfoque relacionado ha sido el de la Taxonomía Jerárquica de la Psicopatología (HiTOP), que trata de proporcionar un enfoque dimensional jerárquico a la clasificación psiquiátrica⁵³. Aunque estos enfoques pueden contribuir a cartografiar y describir la naturaleza (si bien, según se señaló antes y en otras partes^{48,50}, hay reservas en este frente y todavía hay aspectos no determinados), no son útiles por lo que respecta a tomar decisiones clave en la asistencia a los pacientes, lo cual siempre dependerá de enfoques binarios o 0/1 categóricos.

Es muy fácil analizar estas cuestiones y series de datos desde una perspectiva de salud de la población o epidemiológica y criticar conceptos como “transición”⁷, pero tanto profesionales clínicos como pacientes que tienen que tomar decisiones sobre las estrategias de tratamiento y las metas en la vida deben ser más pragmáticos. ¿Cómo aprovechamos la realidad de los altibajos dimensionales de los síntomas en un amplio rango para tomar decisiones sobre cuáles tratamiento y en cuál secuencia y combinación ofrecer a cuáles pacientes?²³ Aquí es donde la estabilidad clínica proporciona una solución.

Hemos descrito la estadificación clínica en varios artículos previos^{9,54,55}. Su meta decisiva es proporcionar una guía más exacta para la selección del tratamiento (y también para el pronóstico). También sirve para organizar la investigación en factores de riesgo psicosociales, variables neurocognitivas y biomarcadores (tanto de la etapa actual como del riesgo para el desarrollo de la etapa). El modelo trata de determinar la posición de un individuo a lo largo de un proceso continuo de enferme-

dad; definido de acuerdo con etapas: etapa 0 = ningún síntoma actual, etapa 1a = búsqueda de ayuda con ansiedad, etapa 1b = síndrome atenuado (es decir subumbral), etapa 2-4 = trastorno de umbral completo con grados variables de recidiva y gravedad.

La mejor aplicación conocida de la estadificación clínica ha sido en oncología. Ahí podría uno aducir que la progresión o la resolución del cáncer también es un problema dimensional, pero hemos impuesto categorías o etapas en un esfuerzo exitoso para intervenir de manera proporcional y preventiva a fin de reducir el riesgo de extensión de la enfermedad y finalmente la muerte. El cociente riesgo/beneficio es una guía con respecto a cómo intervenir de manera radical, con el equilibrio a favor de un ligero sobretratamiento en cada etapa, en vez de esperar al fracaso del tratamiento y luego aumentar la intensidad, como en el caso de la “asistencia gradual” en la salud mental, que suele responder muy tardíamente a la resistencia al tratamiento.

Todavía podría ser una pregunta abierta si los síndromes habituales definidos como trastorno bipolar, esquizofrenia y depresión grave tienen utilidad en alguna etapa, dada la comorbilidad ubicua que se manifiesta en todas las etapas. Otras influencias clave sobre la constitución de las estrategias de intervención son las metas del desarrollo personal, como las vías vocacionales y la individuación y formación de identidad, con que las personas se identifican y luchan, y que son igualmente transdiagnósticas. Estas también se podrían correlacionar más con la etapa de la enfermedad que con el síndrome individual o el diagnóstico característico.

RESOLUCIÓN DE LA PARADOJA DE LA PREVENCIÓN: DESCUBRIENDO EL SECRETO DE LA ASISTENCIA CLÍNICA PREVENTIVA

La paradoja de la prevención

La paradoja de la prevención alude al hecho de que, con sucesos de baja frecuencia como suicidio, transición a la psicosis o inicio de la anorexia nerviosa, se desarrollarán numéricamente más de los casos finalmente positivos verdaderos en los grupos con menos riesgo que con más riesgo. Van Os y Guloksuz⁷ aplicaron esta lógica a la transición a la psicosis citando un estudio reciente⁵⁶ que reveló que solo una muy pequeña proporción de los pacientes (4,1%) que presentaban un primer episodio de trastorno psicótico y que acudían a los servicios psiquiátricos locales habían estado en contacto previo con el servicio de UHR local.

Nuestros propios datos indican que esto puede ser un ejemplo de un caso específico de extremo bajo que refleja las vías de servicio clínico local. En el caso del Programa Clínico de Salud de la Juventud de Orygen en Melbourne, un servicio de intervención temprana especializada en salud mental pública, un 12,5% de los pacientes con primer episodio de psicosis durante un periodo de tres años fueron remitidos a nuestro servicio UHR (la clínica PACE) y un 7% de las otras clínicas de Orygen.

De acuerdo con van Os y Guloksuz⁷, el bajo porcentaje anterior indica que “el impacto de los servicios prodrómicos en términos de salud pública puede ser insignificante en relación con sus costos”. Aunque los autores no observaron que el servicio de UHR bien puede haber prevenido el inicio de múltiples casos de

primer episodio de psicosis (es decir los casos “positivos falsos falsos”⁵⁷), probablemente hay mejores desenlaces clínicos para los casos de primer episodio de psicosis que previamente se han atendido en una clínica de UHR en comparación con los que no⁴⁸. Y se ha demostrado que estos servicios son rentables^{59,60}. Sin embargo, persiste el hecho de que los servicios de UHR ven solo a una proporción minoritaria de las personas que desarrollan un primer episodio de psicosis.

Si queremos abordar la tasa de transición descendente en las muestras de UHR⁵⁷, deberíamos tratar de aumentar la eficiencia de la detección del riesgo mejorando los métodos para predecir la psicosis en el grupo con UHR. Hay diversas formas en las cuales se podría lograr esto. Un método consiste en mejorar las estrategias de detección y enriquecimiento. También se ha visto que las herramientas de detección como el Cuestionario Pródromico⁶¹ para identificar los casos con UHR que evolucionan a la psicosis y que tienen una gran sensibilidad (87%) y especificidad (87%) detectan una muestra más enriquecida del riesgo de psicosis⁶². Otro enfoque consiste en aplicar nuevas estrategias analíticas a los datos recolectados al ingresar en estudios. En la actualidad se están poniendo en práctica varias iniciativas basadas en consorcios (por ejemplo, PSYSCAN⁶³ y PRONIA⁶⁴) que aplican los métodos de aprendizaje automático para desarrollar herramientas de transferencia clínica para una mejor predicción del inicio de la psicosis en la población con UHR.

Otro avance importante ha consistido en utilizar modelos multimodales probabilísticos iterativos para combinar dominios de evaluación, como antecedentes del paciente, evaluaciones clínicas y biomarcadores. Este método incorpora datos de diferentes modalidades para aumentar la fuerza predictiva. Por ejemplo, un modelo multimodal probabilístico en una cohorte con UHR que utiliza una combinación de antecedentes del paciente, evaluación clínica y biomarcadores de ácidos grasos pudo identificar más del 70% de los casos de UHR que tuvieron transición a la psicosis al cabo de 1 año⁶⁵. Sin embargo, es improbable que este enfoque amplíe el canal de entrada, de manera que un mayor porcentaje de casos de primer episodio de psicosis pase a través del portal de servicio para UHR.

Otra respuesta es aceptar que un servicio para UHR con interés en el riesgo de psicosis y los primeros signos de advertencia de la psicosis puede ser un canal muy estrecho para atraer a muchas de las personas jóvenes que experimentan y manifiestan este fenotipo. Tales clínicas tratan de detectar e involucrar a un porcentaje un poco más que pequeño de los que en una determinada población se espera encontrar en esta etapa de la enfermedad. Por otra parte, con las plataformas de atención psiquiátrica primaria de amplio espectro para personas jóvenes, como Headspace^{66,67}, sabemos que se puede involucrar a un número mucho más alto de estas personas jóvenes. En un estudio reciente, encontramos que un 38% de las personas jóvenes que tenían acceso a estos servicios informaron síntomas psicóticos atenuados que probablemente eran del rango de UHR⁶⁸.

Así mismo, un estudio retrospectivo reciente realizado por Shah et al³⁴ comunicó que un 32% de su muestra de psicosis de primer episodio no experimentó un periodo de experiencias psicóticas subumbral antes del inicio de la psicosis franca, y que la sintomatología temprana más prevalente fue depresión, ansiedad y funcionamiento precario. En conjunto, estos hallazgos indican que un enfoque de identificación más amplio podría

superar la paradoja de la prevención al identificar también casos de menos riesgo con vías fenotípicas posiblemente diferentes para la psicosis de primer episodio^{34,69}, y también con riesgo de otros trastornos de umbral completo o de etapa 2. Esto abriría el camino para un enfoque verdaderamente transdiagnóstico.

Riesgo transdiagnóstico: el enfoque del Estado Mental con Alto Riesgo Clínico (CHARMS)

La alta prevalencia y repercusión de los trastornos mentales en personas jóvenes, las limitaciones de los sistemas diagnósticos actuales y los métodos de identificación de riesgo, los patrones de síntomas difusos en las etapas iniciales y sus trayectorias transdiagnósticas pluripotentes indican la necesidad de formular una nueva estrategia diagnóstica y predictiva. El enfoque que hemos adoptado recientemente, guiado por el modelo de estadiación clínica y congruente con las estructuras de servicio clínico a personas jóvenes de amplio espectro como Headspace es una adaptación del enfoque original del “Estado Mental de Riesgo” para abarcar una gama más amplia de síndromes de entrada y salida elegibles como objetivo.

El CHARMS (Estado Mental de Alto Riesgo Clínico), como se le ha denominado, es una definición compuesta amplia de un síndrome que precisa tratamiento por sí solo debido a la búsqueda de ayuda y la angustia que acompaña a los síntomas principales, aunque estén por debajo del umbral definido por el DSM y la ICD para el diagnóstico. Las figuras 1 y 2 muestran el cambio en el enfoque desde el paradigma UHR habitual al CHARMS en el contexto de la estadiación clínica.

Los estados subumbral (etapa 1b) abarcados en los criterios en la actualidad incluyen síntomas psicóticos atenuados, estados bipolares subumbral, depresión leve-moderada y características de personalidad limítrofe de rango reducido y duración más breve que el umbral diagnóstico pleno⁷⁰. Los criterios de vulnerabilidad de rasgo para UHR se expanden e incluyen antecedente de trastorno mental grave en un familiar en primer grado, además del deterioro funcional o del funcionamiento precario crónico en la persona joven. Los datos iniciales indican una tasa de transición al trastorno en etapa 2 de aproximadamente un 30% durante un periodo de 6 a 12 meses en personas jóvenes que cumplen estos criterios y que reciben tratamiento en nuestros servicios clínicos de headspace, por contraposición a la tasa de transición de <5% en personas jóvenes que buscan ayuda y que están por debajo de este umbral (etapa 1a).

Los datos también indican que la evolución de los síntomas no necesariamente sigue una evolución homotípica (por ejemplo, psicosis subumbral que evoluciona a la psicosis umbral), pero puede ser de índole heterotípica (por ejemplo, depresión moderada sin síntomas psicóticos atenuados al inicio que evoluciona hacia la psicosis de primer episodio, congruente con el modelo pluripotencial. Aunque esta evolución heterotípica se ha considerado como una deficiencia en el enfoque UHR (es decir, que indica falta de especificidad de los criterios), es bienvenida dentro del enfoque CHARMS, pues el objetivo es cualquier “síndrome de salida” de etapa 2 en vez de un trastorno específico.

Es importante que este amplio enfoque de entrada-salida todavía puede respaldar la investigación sobre la “reducción” de los factores predictores y mecanismos que intervienen en trastornos específicos o grupos de síntomas: El subgrupo UHR

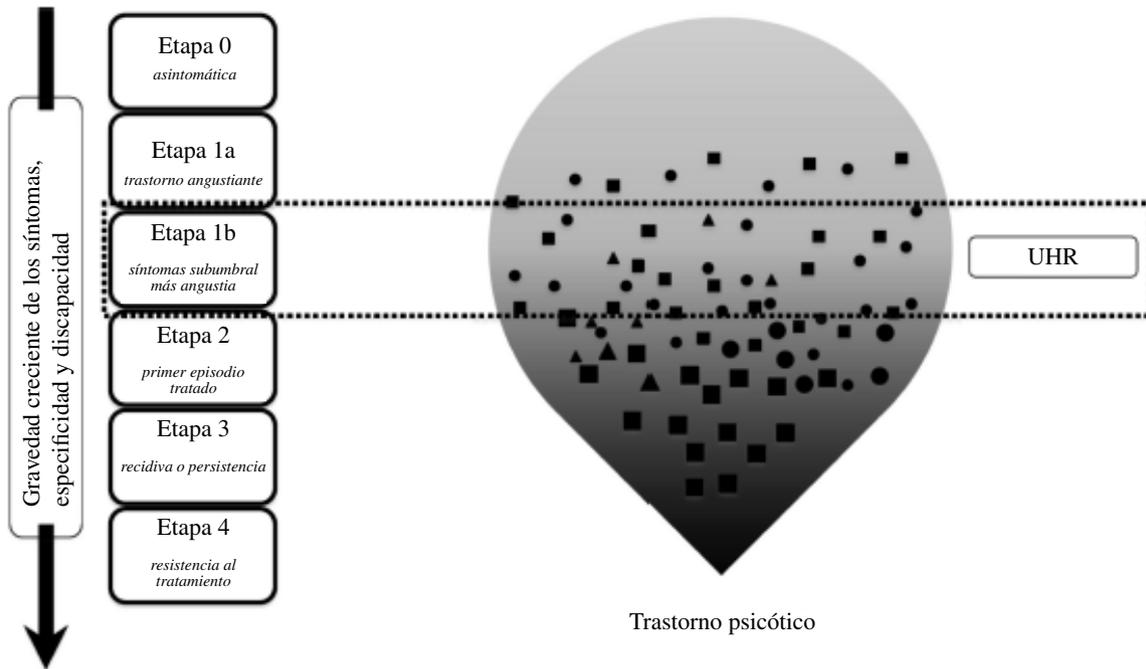


Figura 1. Paradigma habitual del riesgo ultraelevado (UHR) en el contexto de la estadificación clínica. Las formas representan diferentes tipos de síntomas

psicoterapia cognitiva-conductual, en los que es contraproducente comparar los síntomas psicóticos atenuados del resto del cuadro clínico (el cual a menudo es más clínicamente angustiante⁷²) y enfocar el tratamiento exclusivamente en esos síntomas.

Un diseño de estudio adecuado para tales ensayos es “SMART” (Estudios Aleatorizados de Asignación Múltiple Secuencial), utilizado en varios estudios frecuentes a gran escala en

Nuevos enfoques para modelar y predecir la evolución del trastorno mental

El modelo del inicio del trastorno mental que implica síntomas con altibajos y se consolidan o retroceden durante las etapas, según se describió antes, indica la utilidad de abordar los trastornos mentales como un sistema evolutivo complejo que

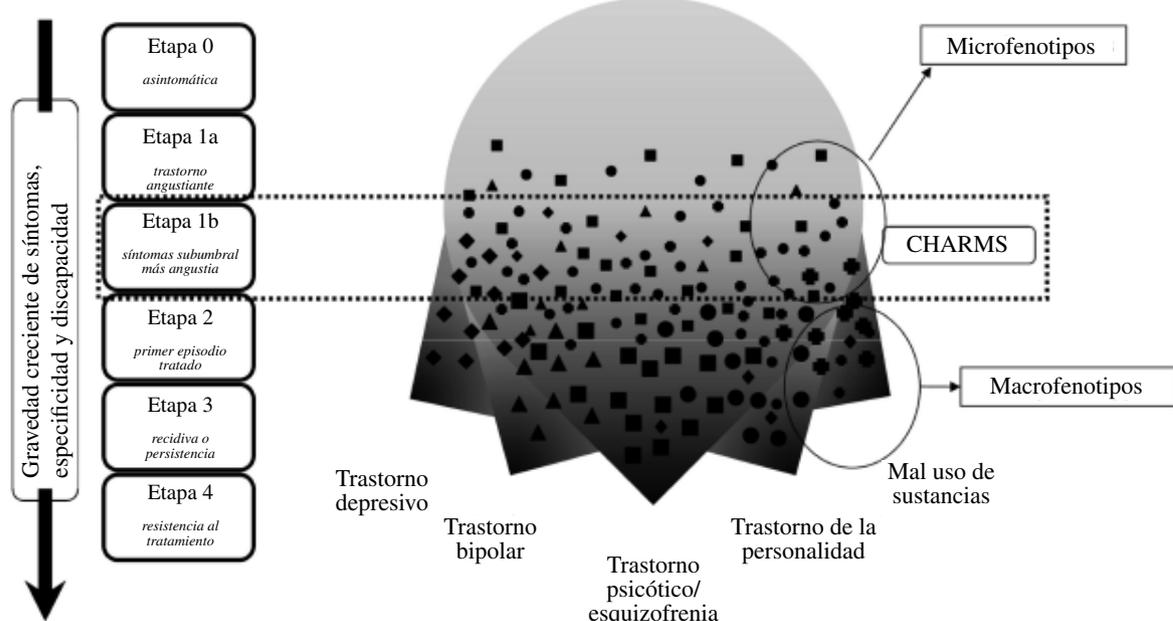


Figura 2. Nuevo paradigma transdiagnóstico del estado mental de alto riesgo clínico (CHARMS) en el contexto de la estabilización clínica. Las formas representan diferentes tipos de síntomas

implica una combinación de factores intraindividuales y contextuales que interactúan en el curso del tiempo⁷⁴. Aunque es útil imponer categorías a este sistema para la toma de decisiones clínicas, el cambio de modelación en psicopatología y la predicción de su evolución podrían lograrse de manera más eficaz utilizando enfoques dinámicos dependientes del tiempo.

Aunque la búsqueda de factores estáticos específicos que señalan el riesgo de un trastorno futuro (como en la mutación del gen de la huntingtina en la enfermedad de Huntington) puede desempeñar un rol, la modelación del riesgo del trastorno mental también puede precisar captar factores (y su posible interacción) en el curso del tiempo, es decir, debe ser de naturaleza dinámica y poder incorporar fluctuaciones en variables clave^{16,40,50}.

El enfoque habitual de los estudios de predicción psiquiátrica, notablemente predicción de la psicosis, radica en evaluar una gama de variables (clínicas, neurocognitivas, neurobiológicas, genéticas, etc) al entrar a un servicio de salud mental y determinar si estas variables predicen el inicio del trastorno (en el caso de la investigación de UHR, psicosis de primer episodio) o un incremento/remisión en la gravedad de los síntomas. Esta metodología se basa en la noción de que un solo muestreo de los datos transversales puede predecir con precisión la variable de interés. La naturaleza altamente dinámica y cambiante de la psicopatología y la índole heterogénea de los síntomas iniciales y trayectorias de síntomas (véase antes) indica la necesidad de modelos de predicción más dinámicos^{24,74}. Tales modelos de cambio dinámico han surgido predominantemente de disciplinas ajenas a la psiquiatría y por tanto es importante la fecundación transdisciplinaria para el progreso en este campo.

Como un ejemplo de la teoría de sistemas dinámicos, con orígenes en las matemáticas y en la física, que busca describir la conducta de sistemas dinámicos complejos como el clima, los ecosistemas y los mercados financieros⁷⁵. Cada vez más se ha conceptualizado la salud mental en estos términos, es decir, como un sistema con muchos elementos que interactúan entre sí en el curso del tiempo (como en la teoría de redes⁷⁶, véase adelante). La estructura de tal sistema refleja cómo se modificará en el curso del tiempo⁷⁷: en un sistema con elementos heterogéneos laxamente conectados, el cambio ocurre gradualmente en respuesta a condiciones cambiantes, mientras que un sistema con elementos homogéneos muy interconectados al principio puede resistirse al cambio pero luego llegar a un umbral decisivo o “punto de quiebre” hacia otro estado.

En el contexto de los trastornos mentales, estos dos “estados de sistemas” pueden corresponder a estados “sanos” y “alterados” / “enfermos”^{78,79}. Los momentos cruciales tienden a ser precedidos de signos de advertencia tempranos, como el fenómeno de “ralentización crítica”, que designa el fenómeno de que el sistema tarda cada vez más tiempo en regresar a su estado previo después de una perturbación/factor estresante^{80,81}. Hay evidencia emergente, utilizando datos de simulación y datos de series de tiempo longitudinal detallados obtenidos utilizando evaluación momentánea ecológica, de que las transiciones en la salud mental (en esta etapa, depresión y trastorno bipolar) van precedidas de una ralentización crítica^{78,79}.

Un enfoque conceptualmente relacionado es la “perspectiva de red” de los trastornos mentales, que ha atraído interés en años recientes. Este enfoque conceptúa el trastorno mental no como una consecuencia de una variable latente subyacente (una “causa co-

mún”) sino como un resultado de la interacción dinámica de síntomas⁸²⁻⁸⁴, en la que los síntomas activamente influyen entre sí o son causa unos de otros, en vez de ser la expresión pasiva de un proceso patológico subyacente. Dentro del contexto de la pluripotencia durante las primeras etapas de los trastornos mentales, se ha propuesto que la forma en la cual los síntomas en red influyen entre sí durante las etapas iniciales de los trastornos mentales pueden estar menos concentrados y estables que en las etapas más avanzadas⁷⁶.

El trabajo empírico preliminar es congruente con esta propuesta, y posiciona a la teoría de la dinámica de red dentro del modelo de estadificación clínica y señala que, conforme aumenta la gravedad de la etapa clínica, la sintomatología se vuelve más especializada y diferenciada, dando lugar a especificidad diagnóstica relacionada con mayor fuerza de conexión del estado intermental y del estado intramental, y una mayor variabilidad en la conexión del estado intermental e intramental⁸⁵. En la actualidad se están realizando investigaciones empíricas sobre el potencial predictivo de las redes de síntomas dinámicos para el inicio y la progresión de la psicosis⁸⁶.

Otro enfoque de predicción dinámica, más agnóstico por lo que respecta a principios teóricos, es el modelado conjunto. Este es un modelo estadístico que combina el modelado multinivel (utilizando evaluaciones clínicas repetidas) con análisis de la sobrevivida (tomando en cuenta la naturaleza del tiempo transcurrido hasta el evento que determina el desenlace en los estudios de predicción)⁸⁷⁻⁸⁹. El enfoque se puede utilizar para identificar la trayectoria de síntomas (por ejemplo, persistencia de síntomas negativos, intensificación de los trastornos mentales en general) que predicen el desenlace, tomando en cuenta datos censados y tiempo transcurrido hasta el seguimiento (como en el análisis de sobrevivida).

Lo que es importante, permite generar una calculadora de riesgo que se puede actualizar con el tiempo con base en evaluaciones repetidas (utilizando información clínica o de otra índole), un método más refinado de predecir el desenlace que las calculadoras de riesgo existentes^{90,91}. El trabajo inicial utilizando este enfoque con datos de nuestro estudio de intervención en UHR¹⁹ muestra que la predicción dinámica utilizando la modelación conjunta produce modelos predictivos más potentes, sobre todo valores predictivos positivos, que el empleo de solo datos iniciales⁸⁹. Este enfoque igualmente se podría aplicar a los desenlaces transdiagnósticos dentro de un grupo de riesgo más amplio, como una cohorte de CHARMS.

Recientemente hemos planteado que estos conceptos y enfoques analíticos pueden ser útiles para predecir el inicio de etapas más graves del trastorno en forma transdiagnóstica, pues toman en cuenta el cuadro clínico en evolución⁷⁴. Ofrecen un medio de modelar y predecir cómo puede evolucionar el trastorno mental en las etapas clínicas, captando cómo y porqué los microfenotipos se dispersan, experimentan coherencia, se sostienen, expanden o atrincheran. También sirven de guía para identificar “firmas dinámicas” de riesgo de trastornos específicos⁷⁴ (por ejemplo, la ralentización crítica puede resultar un indicador más fiable de un inicio inminente de depresión del trastorno psicótico). Como se indicó antes, “ensanchar” y “estrechar” el enfoque a la identificación de riesgo y factores predictivos no son mutuamente exclusivos.

Lo que es importante, estos nuevos métodos de predicción se vinculan bien con el proceso que ocurre en la toma de decisiones clínicas en la vida real⁹². La toma de decisiones clínicas en relación

con posibles modificaciones del tratamiento y criterios pronósticos en general es de naturaleza “adaptativa”: reacciona y se actualiza con base en la recopilación de más información clínica y el despliegue de la sintomatología del paciente, en vez de basarse únicamente en el perfil de su primer cuadro clínico²³. Utilizar los enfoques conceptuales y analíticos que aquí se describen puede proporcionar una guía de base empírica y rigurosa para tomar decisiones relacionadas con la modificación del tratamiento en respuesta a la evolución del perfil clínico del paciente en el curso del tiempo. De esta manera, pueden ayudar a refinar la toma de decisiones de tratamiento y posiblemente incorporarse en diseños de estudio clínico adaptativo, antes descritos, que en la actualidad por lo general se basan solo en una categoría de respuesta/no respuesta al final de un periodo de tiempo especificado de antemano⁹³.

CONCLUSIONES

El “estado mental de riesgo” para el estudio de la psicosis ha sido un paradigma de investigación muy productivo en los últimos 25 años. Sin embargo, las limitaciones de los métodos de identificación de riesgo actuales, los patrones de síntomas difusos e inestables en las etapas iniciales, y sus trayectorias transdiagnósticas pluripotentes indican la necesidad de desarrollar una nueva estrategia. El enfoque que recientemente adoptamos se ha basado en el modelo de estadificación clínica y adapta el modelo original de “estado mental de riesgo” para abarcar una gama más amplia de síndromes de entradas y salida elegibles como objetivo. Este enfoque está respaldado por una serie de nuevas estrategias de modelación y predicción, como la teoría de sistemas dinámicos, la teoría de redes y la modelación conjunta.

Se puede idear una estrategia integral que aplique estos nuevos métodos de predicción, así como el aprendizaje automático y modelos multimodales probabilísticos iterativos, una mezcla de datos psicológicos, alteraciones físicas y biomarcadores adquirida a través de las evaluaciones secuenciales o longitudinales detalladas. Esta estrategia finalmente mejorará nuestra comprensión y capacidad para predecir el inicio, la evolución de los trastornos mentales, abriendo otros caminos para las intervenciones preventivas.

BIBLIOGRAFÍA

1. McGorry PD, Edwards J, Mihalopoulos C et al. EPPIC: an evolving system of early detection and optimal management. *Schizophr Bull* 1996;22:305-26.
2. McGorry PD, Copolov DL, Singh BS. Current concepts in functional psychosis. The case for a loosening of associations. *Schizophr Res* 1990;3:221-34.
3. Henry LP, Harris MG, Amminger GP et al. Early Psychosis Prevention and Intervention Centre long-term follow-up study of first-episode psychosis: methodology and baseline characteristics. *Early Interv Psychiatry* 2007;1:49-60.
4. Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR et al. Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:220-9.
5. Cannon TD. How schizophrenia develops: cognitive and brain mechanisms underlying onset of psychosis. *Trends Cogn Sci* 2015;19:744-56.
6. Wood SJ, Yung AR, McGorry PD et al. Neuroimaging and treatment evidence for clinical staging in psychotic disorders: from

the at-risk mental state to chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2011;70:619-25.

7. van Os J, Guloksuz S. A critique of the “ultra-high risk” and “transition” paradigm. *World Psychiatry* 2017;16:200-6.
8. Cannon TD, Chung Y, He G et al. Progressive reduction in cortical thickness as psychosis develops: a multisite longitudinal neuroimaging study of youth at elevated clinical risk. *Biol Psychiatry* 2015;77:147-57.
9. McGorry P, Keshavan M, Goldstone S et al. Biomarkers and clinical staging in psychiatry. *World Psychiatry* 2014;13:211-23.
10. Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD et al. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet* 2003;361:281-8.
11. Fusar-Poli P, McGuire P, Borgwardt S. Mapping prodromal psychosis: a critical review of neuroimaging studies. *Eur Psychiatry* 2012;27:181-91.
12. Cotter J, Drake RJ, Bucci S et al. What drives poor functioning in the at-risk mental state? A systematic review. *Schizophr Res* 2014;159:267-77.
13. Yung AR, Cotter J, Wood SJ et al. Childhood maltreatment and transition to psychotic disorder independently predict long-term functioning in young people at ultra-high risk for psychosis. *Psychol Med* 2015;45:3453-65.
14. Yung AR, Nelson B. The ultra-high risk concept – a review. *Can J Psychiatry* 2013;58:5-12.
15. Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Salokangas RK et al. Prediction of psychosis in adolescents and young adults at high risk: results from the Prospective European Prediction of Psychosis Study. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:241-51.
16. McGorry P, Nelson B. Why we need a transdiagnostic staging approach to emerging psychopathology, early diagnosis, and treatment. *JAMA Psychiatry* 2016;73:191-2.
17. Fusar-Poli P, Carpenter WT, Woods SW et al. Attenuated psychosis syndrome: ready for DSM-5.1? *Annu Rev Clin Psychol* 2014;10:155-92.
18. van der Gaag M, Smit F, Bechdolf A et al. Preventing a first episode of psychosis: meta-analysis of randomized controlled prevention trials of 12 month and longer-term follow-ups. *Schizophr Res* 2013;149:56-62.
19. McGorry PD, Nelson B, Markulev C et al. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids in young people at ultrahigh risk for psychotic disorders: the NEURAPRO randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2017;74:19-27.
20. Stafford MR, Jackson H, Mayo-Wilson E et al. Early interventions to prevent psychosis: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f185.
21. Yung AR. Treatment of people at ultra-high risk for psychosis. *World Psychiatry* 2017;16:207-8.
22. Yung AR, Nelson B, Thompson A et al. The psychosis threshold in ultra high risk (prodromal) research: is it valid? *Schizophr Res* 2010;120:1-6.
23. Nelson B, Amminger GP, Yuen HP et al. Staged Treatment in Early Psychosis: a sequential multiple assignment randomised trial of interventions for ultra high risk of psychosis patients. *Early Interv Psychiatry* (in press).
24. Polari A, Lavoie S, Yuen HP et al. Clinical trajectories in the ultra-high risk for psychosis population. *Schizophr Res* (in press).
25. Fusar-Poli P, Rocchetti M, Sardella A et al. Disorder, not just state of risk: meta-analysis of functioning and quality of life in people at high risk of psychosis. *Br J Psychiatry* 2015;207:198-206.
26. Carpenter WT, Regier D, Tandon R. Misunderstandings about attenuated psychosis syndrome in the DSM-5. *Schizophr Res* 2014;152:303.
27. Lin A, Wood SJ, Nelson B et al. Outcomes of nontransitioned cases in a sample at ultra-high risk for psychosis. *Am J Psychiatry* 2015;172:249-58.

28. Rutigliano G, Valmaggia L, Landi P et al. Persistence or recurrence of nonpsychotic comorbid mental disorders associated with 6-year poor functional outcomes in patients at ultra high risk for psychosis. *J Affect Disord* 2016;203:101-10.
29. Cuijpers P. Examining the effects of prevention programs on the incidence of new cases of mental disorders: the lack of statistical power. *Am J Psychiatry* 2003;160:1385-91.
30. Lee TY, Lee J, Kim M et al. Can we predict psychosis outside the clinical high-risk state? A systematic review of non-psychotic risk syndromes for mental disorders. *Schizophr Bull* 2018; 44:276-85.
31. Nelson B, Yuen HP, Wood SJ et al. Long-term follow-up of a group at ultra high risk ("prodromal") for psychosis: the PACE 400 study. *JAMA Psychiatry* 2013;70:793-802.
32. Wigman JT, van Nierop M, Vollebergh WA et al. Evidence that psychotic symptoms are prevalent in disorders of anxiety and depression, impacting on illness onset, risk, and severity – implications for diagnosis and ultrahigh risk research. *Schizophr Bull* 2012;38:247-57.
33. Lim J, Rekhi G, Rapisarda A et al. Impact of psychiatric comorbidity in individuals at ultra high risk of psychosis – findings from the Longitudinal Youth at Risk Study (LYRIKS). *Schizophr Res* 2015;164:8-14.
34. Shah JL, Crawford A, Mustafa SS et al. Is the clinical high-risk state a valid concept? Retrospective examination in a first-episode psychosis sample. *Psychiatr Serv* 2017;68:1046-52.
35. Frances A. Saving normal: an insider's revolt against out-of-control psychiatric diagnosis, DSM-5, big pharma, and the medicalization of ordinary life. New York: Morrow, 2013.
36. Greenberg G. The book of woe: the DSM and the unmaking of psychiatry. New York: Blue Rider, 2013.
37. Scott RD. The treatment barrier: part 2. The patient as an unrecognized agent. *Br J Med Psychol* 1973;46:57-67.
38. Eaton WW. The sociology of mental disorders, 3rd ed. Westport: Praeger, 2001.
39. McGorry P, van Os J. Redeeming diagnosis in psychiatry: timing versus specificity. *Lancet* 2013;381:343-5.
40. van Os J. The dynamics of subthreshold psychopathology: implications for diagnosis and treatment. *Am J Psychiatry* 2013;170:695-98.
41. van Os J, Linscott RJ, Myin-Germeys I et al. A systematic review and metaanalysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder. *Psychol Med* 2009;39:179-95.
42. Kelleher I, Corcoran P, Keeley H et al. Psychotic symptoms and population risk for suicide attempt: a prospective cohort study. *JAMA Psychiatry* 2013; 70:940-8.
43. Kelleher I, Devlin N, Wigman JT et al. Psychotic experiences in a mental health clinic sample: implications for suicidality, multimorbidity and functioning. *Psychol Med* 2013;44:1615-24.
44. 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.
45. Kirmayer L, Lemelson R, Cummings C (eds). Revisioning psychiatry: integrating biological, clinical and cultural perspectives. Cambridge: Cambridge University Press, 2015.
46. Pilowsky I. Abnormal illness behaviour. *Br J Med Psychol* 1969;42:347-51.
47. Pilowsky I. A general classification of abnormal illness behaviours. *Br J Med Psychol* 1978;51:131-7.
48. Parnas J. The RDoC program: psychiatry without psyche? *World Psychiatry* 2014;13:46-7.
49. Borsboom D, Cramer A, Kalis A. Brain disorders? Not really. . . Why network structures block reductionism in psychopathology research. *Behav Brain Sci* (in press).
50. Nelson B, Hartmann JA, Parnas J. Detail, dynamics and depth: useful correctives for some current research trends. *Br J Psychiatry* (in press).
51. Lahey BB, Krueger RF, Rathouz PJ et al. Validity and utility of the general factor of psychopathology. *World Psychiatry* 2017;16:142-3.
52. Sanislow CA. Updating the Research Domain Criteria. *World Psychiatry* 2016;15:222-3.
53. Kotov R, Krueger RF, Watson D. A paradigm shift in psychiatric classification: the Hierarchical Taxonomy Of Psychopathology (HiTOP). *World Psychiatry* 2018;17:24-5.
54. McGorry PD. Issues for DSM-V: clinical staging: a heuristic pathway to valid nosology and safer, more effective treatment in psychiatry. *Am J Psychiatry* 2007;164:859-60.
55. McGorry PD. Early clinical phenotypes, clinical staging, and strategic biomarker research: building blocks for personalized psychiatry. *Biol Psychiatry* 2013;74:394-5.
56. Ajnakina O. First episode psychosis: looking backwards and forwards. London: King's College London, 2017.
57. Yung AR, Yuen HP, Berger G et al. Declining transition rate in ultra high risk (prodromal) services: dilution or reduction of risk? *Schizophr Bull* 2007;33:673-81.
58. Valmaggia LR, Byrne M, Day F et al. Duration of untreated psychosis and need for admission in patients who engage with mental health services in the prodromal phase. *Br J Psychiatry* 2015;207:130-4.
59. Valmaggia LR, McCrone P, Knapp M et al. Economic impact of early intervention in people at high risk of psychosis. *Psychol Med* 2009;39:1617-26.
60. Phillips LJ, Cotton S, Mihalopoulos C et al. Cost implications of specific and non-specific treatment for young persons at ultra high risk of developing a first episode of psychosis. *Early Interv Psychiatry* 2009;3:28-34.
61. Savill M, D'Ambrosio J, Cannon TD et al. Psychosis risk screening in different populations using the Prodromal Questionnaire: a systematic review. *Early Interv Psychiatry* 2018;12:3-14.
62. Rietdijk J, Klaassen R, Ising H et al. Detection of people at risk of developing a first psychosis: comparison of two recruitment strategies. *Acta Psychiatr Scand* 2012;126:21-30.
63. PSYSCAN. Translating neuroimaging findings from research into clinical practice. <http://psyscan.eu>.
64. PRONIA. Personalised prognostic tools for early psychosis management. <https://www.pronia.eu>.
65. Clark SR, Baune BT, Schubert KO et al. Prediction of transition from ultrahigh risk to first-episode psychosis using a probabilistic model combining history, clinical assessment and fatty-acid biomarkers. *Transl Psychiatry* 2016;6:e897.
66. Rickwood DJ, Telford NR, Mazzer KR et al. The services provided to young people through the headspace centres across Australia. *Med J Aust* 2015;202:533-6.
67. Rickwood DJ, Telford NR, Parker AG et al. headspace - Australia's innovation in youth mental health: who are the clients and why are they presenting? *Med J Aust* 2014;200:108-11.
68. Purcell R, Jorm AF, Hickie IB et al. Demographic and clinical characteristics of young people seeking help at youth mental health services: baseline findings of the Transitions Study. *Early Interv Psychiatry* 2015;9:487-97.
69. Shah JL. Sub-threshold mental illness in adolescents: within and beyond DSM's boundaries. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2015;50:675-7.
70. Hartmann JA, Nelson B, Spooner R et al. Broad clinical high-risk mental state (CHARMS): methodology of a cohort study validating criteria for pluripotent risk. *Early Interv Psychiatry* (in press).
71. van Os J, Murray RM. Can we identify and treat "schizophrenia light" to prevent true psychotic illness? *BMJ* 2013;346:f304.
72. Power L, Polari AR, Yung AR et al. Distress in relation to attenuated psychotic symptoms in the ultra-high-risk population is not associated with increased risk of psychotic disorder. *Early Interv Psychiatry* 2015;10:258-62.

73. Lei H, Nahum-Shani I, Lynch K et al. A “SMART” design for building individualized treatment sequences. *Annu Rev Clin Psychol* 2012;8:21-48.
74. Nelson B, McGorry PD, Wichers M et al. Moving from static to dynamic models of the onset of mental disorder. *JAMA Psychiatry* 2017;74:528-34.
75. Scheffer M. *Critical transitions in nature and society*. Princeton: Princeton University Press, 2009.
76. Borsboom D. A network theory of mental disorders. *World Psychiatry* 2017;16:5-13.
77. Scheffer M, Carpenter SR, Lenton TM et al. Anticipating critical transitions. *Science* 2012;338:344-8.
78. van de Leemput IA, Wichers M, Cramer AO et al. Critical slowing down as early warning for the onset and termination of depression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111:87-92.
79. Bayani A, Hadaeghi F, Jafari S et al. Critical slowing down as an early warning of transitions in episodes of bipolar disorder: a simulation study based on a computational model of circadian activity rhythms. *Chronobiol Int* 2017;34:235-45.
80. Scheffer M. Complex systems: foreseeing tipping points. *Nature* 2010;467:411-2.
81. Scheffer M, Bascompte J, Brock WA et al. Early-warning signals for critical transitions. *Nature* 2009;461:53-9.
82. Borsboom D, Cramer AO. Network analysis: an integrative approach to the structure of psychopathology. *Annu Rev Clin Psychol* 2013;9:91-121.
83. van Borkulo C, Boschloo L, Borsboom D et al. Association of symptom network structure with the course of longitudinal depression. *JAMA Psychiatry* 2015;72:1219-26.
84. Isvoranu AM, Borsboom D, van Os J et al. A network approach to environmental impact in psychotic disorder: brief theoretical framework. *Schizophr Bull* 2016;42:870-3.
85. Wigman JTW, van Os J, Thiery E et al. Psychiatric diagnosis revisited: towards a system of staging and profiling combining nomothetic and idiographic parameters of momentary mental states. *PLoS One* 2013;8:e59559.
86. Booi SH, Wichers M, de Jonge P et al. Study protocol for a prospective cohort study examining the predictive potential of dynamic symptom networks for the onset and progression of psychosis: the Mapping Individual Routes of Risk and Resilience (Mirorr) study. *BMJ Open* 2018;8:e019059.
87. Yuen HP, Mackinnon A. Performance of joint modelling of time-to-event data with time-dependent predictors: an assessment based on transition to psychosis data. *PeerJ* 2016;4:e2582.
88. Yuen HP, Mackinnon A, Nelson B. A new method for analysing transition to psychosis: joint modelling of time-to-event outcome with time-dependent predictors. *Int J Methods Psychiatry Res* (in press).
89. Yuen HP, Mackinnon A, Hartmann J et al. A novel approach for developing prediction models of transition to psychosis: dynamic prediction using joint modelling. Submitted for publication.
90. Cannon TD, Yu C, Addington J et al. An individualized risk calculator for research in prodromal psychosis. *Am J Psychiatry* 2016;173:980-8.
91. Fusar-Poli P, Rutigliano G, Stahl D et al. Development and validation of a clinically based risk calculator for the transdiagnostic prediction of psychosis. *JAMA Psychiatry* 2017;74:493-500.
92. Chitty RN. Why clinicians are natural bayesians: is there a bayesian doctor in the house? *BMJ* 2005;330:1390.
93. Bhatt DL, Mehta C. Adaptive designs for clinical trials. *N Engl J Med* 2016;375:65-74.

DOI:10.1002/wps.20514

Robustez y reproducibilidad de redes en psicopatología

Los enfoques de red en la psicopatología sostienen que los trastornos mentales se originan por la interacción entre síntomas en una estructura de red^{1,2}. En los últimos años, se han desarrollado técnicas estadísticas que estiman redes y las aplican a muchos trastornos³. A medida que comienzan a acumularse hallazgos científicos, está surgiendo la interrogante de cuáles de estos hallazgos son robustos y reproducibles. Aquí evaluamos la situación de la investigación de redes en psicopatología con base en tres criterios metodológicos: calidad, precisión y reproducibilidad del modelo.

Cualidad del modelo. Una cualidad importante de las técnicas de modelado estadístico es su capacidad para recuperar el modelo “verdadero” que generó los datos, un requisito previo necesario para justificar inferencias basadas en modelos de red. Esto se evalúa a través de: a) análisis matemático: demuestra que una técnica recuperará el modelo de red generador a partir de datos (por ejemplo, al demostrar que converge con el modelo verdadero a medida que aumenta el tamaño de la muestra); y b) estudios de simulación: evalúan el desempeño de una técnica en diversas circunstancias (por ejemplo, para diferentes estructuras de red, tamaños de muestra y ajuste de parámetros).

Las técnicas de red actuales más modernas (es decir, campos aleatorios de Markov en pares⁴) se han analizado a través de pruebas matemáticas y estudios de simulación^{5,6}; recuperan de manera eficiente el modelo “verdadero” subyacente a los datos. En general, las técnicas minimizan la tasa de resultados positivos falsos a expensas de la potencia estadística. Como resultado, estas técnicas tienen más probabilidades de omitir conexiones en red “verdaderas”, que incluir conexiones falsas^{5,6}. En resumen, estas técnicas son herramientas conservadoras aprobadas para estimar estructuras de red en psicopatología.

Precisión y robustez. Cuando un investigador ha estimado una red a partir de datos empíricos utilizando metodología analizada, la interrogante es en qué medida las estimaciones de parámetros son precisas: ¿cuán robustos son los resultados? Por ejemplo, si la relación entre los pensamientos de autoestima y suicidas parece ser más fuerte que entre la dificultad para dormir y los pensamientos suicidas, es necesario investigar si los parámetros del modelo son estimados con suficiente precisión para justificar esta inferencia. De lo contrario, el resultado puede no reproducirse en otras muestras.

La precisión de las estimaciones de parámetros de red puede variar bastante dependiendo de factores como el tamaño de la muestra, el tamaño de la red y la estructura de la red. Por consiguiente, estos factores se deben evaluar y comunicar caso por caso, evaluando la precisión estadística de las estimaciones de los parámetros (por ejemplo, con intervalos de confianza) y la robustez del modelo como un todo (por ejemplo, investigando estructuras de red en submuestras).

Se está contando recientemente con metodología de software gratuito específico para hacer esto⁴, lo que permite a los investigadores informar intervalos de confianza para parámetros de red estimados como una parte integral de sus resultados. Este procedimiento rápidamente fue aceptado por la mayor parte de los investigadores de redes, quienes ahora publican sus trabajos incluyendo verificaciones

detalladas de robustez. Naturalmente, los resultados de tales análisis debieran limitar las conclusiones del investigador en forma proporcional a su contenido: las afirmaciones más fuertes (por ejemplo, “insomnio es el nodo más central en la red de depresión”) requiere evidencia más sólida que las afirmaciones más débiles (por ejemplo, “el insomnio está conectado a la red de depresión”).

Reproducibilidad. Cuando los análisis en red parecen justificar una conclusión empírica (por ejemplo, un síntoma específico es muy central, o una red está más densamente conectada que otra), la siguiente pregunta es si el fenómeno relevante puede reproducirse en otras muestras. En condiciones ideales, la investigación sobre la replicación difiere del estudio original únicamente en las características que se consideran irrelevantes al fenómeno que se está investigando (por ejemplo, utilizando una muestra diferente de la misma población). Sin embargo, como suele ser el caso en la investigación de replicación, a veces no está claro si las diferencias entre un estudio y su replicación pretendida son o no relevantes. Por ejemplo, si una red se estima primero en una muestra de la comunidad, y se centra la reproducción en una muestra de pacientes, puede no ser realista al suponer que la misma red es aplicable a las dos poblaciones. En tales casos, los estudios sondan no solo la reproducibilidad de un hallazgo, sino también su posibilidad de generalización. En consecuencia, si surgen hallazgos incongruentes, esto puede deberse a que el fenómeno es inestable o ilusorio (es decir, el hallazgo no es reproducible) o a diferencias sustancialmente significativas entre estudios (es decir, el hallazgo no es generalizable al contexto del nuevo estudio). En cambio, si se observa un fenómeno empírico constantemente en los estudios, esto proporciona evidencia compuesta tanto de su reproducibilidad como de su posibilidad de generalización⁷.

En varios estudios empíricos recientes se ha evaluado la reproducibilidad de las redes. El panorama general que surge es que las estructuras de redes se reproducen y se generalizan bien. Por ejemplo, las redes de síntomas de depresión mayor y de trastorno por ansiedad generalizada son casi idénticas en Estados Unidos y Australia. Las redes del trastorno por estrés postraumático (PTSD) son similares en diferentes poblaciones y fuentes de trauma; y las redes de depresión mayor son invariables en factores de riesgo ambientales y genéticos (por ejemplo, edad de inicio)^{7,8}.

Aunque las estructuras de redes parecen reproducibles y generalizables, las inferencias detalladas basadas en ellas pueden ser más susceptibles a variación entre los estudios. Por ejemplo, la centralidad de los nodos parece variar en las redes de PTSD, y una diferencia comunicada en la densidad de red entre los casos de depresión mayor con remisión y persistentes en adultos, no se reprodujo completamente en una muestra de adolescentes⁸. La investigación futura debiera interrogar de manera crítica tales hallazgos para determinar si la incongruencia entre los estudios se caracteriza mejor como falta de replicación o una falta de generalización en diversos contextos.

En conclusión, la calidad del modelo de las técnicas de análisis en red es satisfactoria, mientras que la precisión y la robustez ahora se pueden evaluar adecuadamente con herramientas metodológicas disponibles en forma gratuita. Investigación creciente sobre la replicación parece indicar que la estructura de redes

suele ser congruente entre estudios, mientras que las inferencias más fuertes basadas en estas estructuras (por ejemplo, centralidad) a veces han generado resultados contradictorios.

El análisis en red es un método promisorio que puede conducir a mejoras importantes en la investigación y el tratamiento de los trastornos mentales⁹, pero los investigadores han de tener cuidado en no sobreestimar conclusiones causales basándose en análisis de redes mientras la interpretación causal de modelos no se haya investigado a fondo. La evaluación de la robustez y la reproducibilidad de las redes es un paso importante en este proceso y debiera ser un interés importante de la investigación en los próximos años.

Denny Borsboom¹, Donald J. Robinaugh¹, The Psychosystems Group¹, Mijke Rhemtulla², Angélique O.J. Cramer³

¹Department of Psychology, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands; ²Department of Psychology, University of California, Davis, CA, USA; ³Department of Methodology and Statistics, Tilburg University, Tilburg, The Netherlands

1. Borsboom D. *World Psychiatry* 2017;16:5-13.
2. Cramer AOJ, van Borkulo CD, Giltay EJ et al. *PLoS One* 2016;11:e0167490.
3. Fried EI, van Borkulo CD, Cramer AOJ et al. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2017;52:1-10.
4. Epskamp S, Borsboom D, Fried EI. *Behav Res Methods* 2018;50:195-212.
5. Bühlmann P, van de Geer S. *Statistics for high-dimensional data: methods, theory and applications*. Berlin: Springer, 2011.
6. Van Borkulo CD, Borsboom D, Epskamp S et al. *Sci Rep* 2014; 4:5918.
7. Borsboom D, Fried EI, Epskamp S et al. *J Abnorm Psychol* 2017; 126:989-99.
8. Fried EI. <http://psych-networks.com/7-new-papers-network-replicability/>.
9. McNally RJ. *Behav Res Ther* 2016;86:95-104.

DOI:10.1002/wps.20515

Envejecimiento biológico acelerado en los trastornos mentales graves

Los individuos con trastornos mentales graves (SMD) fallecen a una edad promedio más joven, incluso después del ajuste con respecto al suicidio¹. También tienen más riesgo de presentar enfermedades somáticas que suelen relacionarse con la edad avanzada, como enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico, disregulación inmunitaria y demencia¹.

Las causas de esto probablemente son multifactoriales y comprenden predisposición genética, cambios biológicos activados por la adversidad a una edad temprana y factores relacionados con el estilo de vida. Los factores relativos al estilo de vida, aunque desde luego son importantes, no explican del todo el aumento de la mortalidad y la morbilidad en estos individuos y, en consecuencia “el envejecimiento biológico acelerado” se ve cada vez más como un factor intrínseco en los SMD, al menos en algunos individuos^{2,3}.

En el grado en que esta hipótesis sea correcta, el alcance de la fisiopatología en estas enfermedades se ampliaría bastante y ya no podrían enmarcarse como únicamente “trastornos mentales” o incluso enfermedades del cerebro, sino más bien como enfermedades multisistémicas de todo el organismo (o al menos como enfermedades con comorbilidad somática sustancial), de las cuales la presentación psiquiátrica es el trastorno más fácilmente observable³. Comprender los factores que intervienen en tal aceleración potencial del envejecimiento expandiría las oportunidades preventivas y terapéuticas para mejorar la salud física y mental en individuos afectados.

La noción del envejecimiento biológico acelerado en los SMD está respaldada por estudios sobre la aceleración de determinados biomarcadores de edad, como la longitud del telómero de los leucocitos² y la edad epigenética⁴. Sin embargo, datos sobre estos biomarcadores siguen siendo relativamente escasos hasta ahora, y surgen varias interrogantes: a) ¿Miden estos marcadores el envejecimiento en sí o sólo la existencia de factores que por sí mismos intervienen en el envejecimiento? b) ¿Tienen estos marcadores una relación causal con los SMD o solo se correlacionan con ellos? c) ¿Es el envejecimiento acelerado específico de diagnósticos psiquiátricos particulares o de determinadas alteraciones fisiológicas que cruzan límites diagnósticos? d) ¿Reflejan los diferentes biomarcadores del envejecimiento los mismos o diferentes

procesos de envejecimiento subyacentes? Aquí analizo brevemente los datos recientes relacionados con estas interrogantes.

La longitud del telómero de leucocitos y la edad epigenética son indicadores significativos de la edad cronológica, con coeficientes de correlación de -0,38 a -0,51 (para la primera) y 0,96 (para la última). Estos dos marcadores predicen en grado significativo enfermedades y mortalidad, lo que fortalece el punto de vista de que son marcadores medibles del proceso de envejecimiento y de las tasas de envejecimiento. Sin embargo, la longitud del telómero del leucocito y la edad epigenética son predictores independientes de la edad cronológica y del riesgo de mortalidad⁵. Por tanto, aunque ambos miden procesos que evolucionan con el envejecimiento o se relacionan con el mismo, los procesos específicos son diferentes, y es probable que difieran sus mediadores subyacentes.

El acortamiento del telómero puede ocurrir en respuesta a inflamación, lesión oxidativa, hormonas del estrés y otros factores^{2,3}. Por consiguiente, puede señalar la existencia acumulada de un entorno celular tóxico, más que informar directamente sobre el propio proceso de envejecimiento. De hecho, a menudo se ha observado que la longitud del telómero del leucocito se correlaciona inversamente con factores inflamatorios y de lesión oxidativa en la circulación^{2,3}. Otro factor importante que determina el acortamiento del telómero es la historia mitótica de una célula, pues los telómeros no se reproducen por completo después de cada división celular, a menos que experimenten la acción de la enzima intracelular telomerasa.

Cuando las células alcanzan una longitud de telómero críticamente corta, pueden experimentar senescencia de la reproducción, apoptosis, inestabilidad genómica o transformación oncogénica². Esto puede ser muy problemático en tejidos cuya capacidad mitótica es necesaria para el remplazo celular, como las células precursoras hemopoyéticas y –de especial relevancia para la psiquiatría– las células precursoras neuronales en la circunvolución dentada del hipocampo. De gran interés (y también de gran oportunidad preventiva), el estrés a una edad temprana, incluso in utero, se ha relacionado con acortamiento en la longitud del telómero del leucocito en recién nacidos y adultos.

Los telómeros en la SMD pueden acortarse progresivamente con la cronicidad en la enfermedad o la gravedad, pero resulta interesante que incluso niñas que nunca han estado deprimidas, que tienen un alto riesgo genético para desarrollar depresión, ya tienen telómeros cortos en comparación con niñas con bajo riesgo genético⁶, lo que indica un vínculo genético (o epigenético) con el acortamiento del telómero incluso antes de la aparición de la enfermedad y plantea la posibilidad de que los telómeros cortos sean un factor de riesgo para la aparición de determinados SMD.

La telomerasa tiene efectos no canónicos no relacionados con el alargamiento del telómero y, de hecho, pueden tener efectos antiseniles, neurotróficos y antidepressivos⁷. Estudios humanos apenas están comenzando a explorar si la activación de la telomerasa proporciona tales beneficios en seres humanos o intervienen en los efectos terapéuticos de determinados fármacos psicoactivos⁸.

La edad epigenética es un marcador elegible más reciente del proceso de envejecimiento, debido en gran parte al descubrimiento de un “reloj epigenético” por Horvath⁴ que notablemente rastrea la edad cronológica en seres humanos y también pronostica la mortalidad por todas las causas. Este “reloj” está basado en cambios progresivos relacionados con la edad en la metilación de 5'-C-fosfato-G-3' (CpG) en loci de DNA específicos. Aunque en gran parte está preprogramada, la metilación de estos sitios también está sujeta a la influencia del ambiente.

Se ha comunicado considerablemente menos investigación sobre la edad epigenética en los SMD en comparación con la longitud del telómero del leucocito, y los hallazgos no son del todo congruentes. Sin embargo, como en el caso del acortamiento del telómero, la edad epigenética parece acelerarse después del estrés vital, tal vez incluso el estrés prenatal, y esto podría relacionarse con los efectos de los glucocorticoides en la metilación⁹.

Aunque no es estrictamente un biomarcador del envejecimiento, otra serie de biomarcadores subcelulares relevantes afectan la mitocondria, que están relacionados con el proceso de envejecimiento, son afectadas por el estrés y los glucocorticoides, interactúan con la longitud del telómero y la telomerasa, y probablemente pierden su regulación en los SMD. Las alteraciones mitocondriales se pueden evaluar mediante mutaciones mitocondriales, generación de energía ineficiente, aumento de la generación de especies reactivas del oxígeno y alteración del número de copias de DNA mitocondriales. Aunque ampliamente estudiadas en las enfermedades somáticas, la caracterización de las mitocondrias en los SMD se halla en pañales y algunos resultados son contradictorios,

y se está investigando activamente la relación de las mitocondrias con la edad epigenética y la longitud del telómero del leucocito¹⁰.

En resumen, el panorama de las enfermedades psiquiátricas está cambiando, con un nuevo interés en los componentes y procesos subcelulares además de los neurotransmisores. Todos o casi todos los biomarcadores descritos aquí carecen de especificidad diagnóstica, pero pueden, en cambio, ser específicos de alteraciones bioquímicas concretas (por ejemplo, glucocorticoides, inflamación, estrés oxidativo) que contribuyen a las enfermedades psiquiátricas. Estos estudios están respaldando el concepto de que los diagnósticos puramente fenomenológicos pueden oscurecer los fundamentos biológicos de la patología psiquiátrica.

Los biomarcadores descritos aquí suelen estudiarse en leucocitos periféricos o en saliva. Aunque la relación entre estos marcadores periféricos y los marcadores cerebrales es dudosa, probablemente son importantes por sí mismas, y pueden contribuir a los cuadros clínicos somáticos, lo mismo que psiquiátricos.

Un campo de investigación clave es determinar si el envejecimiento biológico en los SMD puede desacelerarse con tratamiento apropiado. Cuando los psiquiatras y otros profesionales clínicos vean las enfermedades como enfermedades corporales integrales, el interés cambiará desde las conductas específicas hasta las patologías sistémicas del cuerpo, y la medicina personalizada coincidirá cada vez más con los tratamientos basados en objetivo para indicadores biológicos específicos

Owen M. Wolkowitz

University of California San Francisco School of Medicine, San Francisco, CA, USA

1. Liu NH, Daumit GL, Dua T et al. *World Psychiatry* 2017;16:30-40.
2. Lindqvist D, Epel ES, Mellon SH et al. *Neurosci Biobehav Rev* 2015;55:333-64.
3. Wolkowitz OM, Reus VI, Mellon SH. *Dialogues Clin Neurosci* 2011;13:25-39.
4. Horvath S. *Genome Biol* 2013;14:R115.
5. Marioni RE, Harris SE, Shah S et al. *Int J Epidemiol* 2018;47:356.
6. Gotlib IH, LeMoult J, Colich NL et al. *Mol Psychiatry* 2015;20:615-20.
7. Jaskieloff M, Muller FL, Paik JH et al. *Nature* 2011;469:102-6.
8. Bersani FS, Lindqvist D, Mellon SH et al. *Drug Discov Today* 2015;20:1305-9.
9. Zannas AS, Arloth J, Carrillo-Roa T et al. *Genome Biol* 2015;16: 266.
10. Picard M. *J Aging Res* 2011;2011:814096.

DOI:10.1002/wps.20546

Muerte asistida por médico en psiquiatría

La muerte asistida por médico (PAD) –un término que abarca tanto la prescripción como la administración de medicamentos para finalizar la vida de un paciente– se originó como una respuesta al sufrimiento físico extremo de muchas personas con trastornos terminales como cáncer. Dado que sus vidas en todo caso pronto terminarían, permitirles evitar el dolor relacionado con sus últimos días se veía como compatible con las obligaciones de los médicos para aliviar el sufrimiento. Persuadidos por tales argumentos, al menos seis países y cinco estados de la Unión Americana han legalizado alguna forma de PAD. Sin embargo, Bélgica, Países Bajos y Luxemburgo han ido un paso más allá, eliminando el requisito de una enfermedad terminal, por lo que las personas con trastornos psiquiátricos resultan elegibles para asistencia por un médico para terminar sus vidas, una tendencia

que actualmente también se está considerando en Canadá^{1,2}.

Los partidarios de la PAD por trastornos psiquiátricos argumentan que negar acceso al alivio del sufrimiento a personas con estos trastornos es discriminación y refleja una falta de reconocimiento del dolor verdadero que acompaña a los trastornos psicóticos crónicos y otras enfermedades psiquiátricas³. En Bélgica y Países Bajos se han establecido clínicas para facilitar el acceso a PAD y está aumentando el uso del procedimiento. Los datos neerlandeses más recientes (de 2015) indican que aproximadamente un 4,5% de todas las muertes se deben a PAD y los trastornos psiquiátricos representan un 3% del total⁴. Bélgica tiene una proporción similar de muertes por PAD que afectan a personas cuyo sufrimiento es principalmente atribuible a trastornos psiquiátricos².

En vista del uso creciente de la PAD por indicaciones psiquiátricas, vale la pena considerar por qué otras jurisdicciones pueden querer asumir una postura cautelosa en torno a la adopción de esta tendencia. Aunque los partidarios de la PAD en psiquiatría a menudo consideran la depresión resistente al tratamiento como el trastorno modelo en el cual puede estar indicada la terminación de la vida, parece claro que la PAD se está utilizando también para muchos otros trastornos. Un estudio realizado por Kim et al⁵, basado en una muestra de 66 estudios presentados a la entidad neerlandesa a cargo de vigilar la PAD, reveló que 49 casos implicaban depresión, pero se comunicó que seis correspondían a abuso de sustancias, cuatro a alteraciones neurocognitivas y dos a trastorno del espectro del autismo. En un análisis de 100 personas que pidieron PAD en Bélgica⁶ se informó que un 90% tenía múltiples trastornos psiquiátricos y un 58% padecía trastornos afectivos, al menos un 12% por síndrome de Asperger, un 10% por trastornos de la conducta alimentaria y un 7% por trastornos disociativos.

Tanto en los estudios neerlandeses como belgas, se informó que casi la mitad de los pacientes que solicitaban PAD tenían trastornos de la personalidad, entre ellos, un 27% con trastorno límite de la personalidad en Bélgica. La existencia sustancial de trastornos concomitantes de la personalidad, que a menudo son muy reactivos a los estreses cotidianos, sobre todo conflicto interpersonal, plantean la duda de si la PAD puede buscarse de manera impulsiva, como una respuesta a la aflicción social y el desengaño. Tomando en cuenta esto, en 56% de los casos neerlandeses se informó aislamiento social o soledad⁵. De hecho, un estudio reciente realizado por uno de los principales partidarios de la PAD psiquiátrica en Bélgica, analizó las explicaciones de 26 pacientes de sus solicitudes e informó comentarios frecuentes relacionados con aislamiento social, conflicto interpersonal y estrés socioeconómico, todos potencialmente corregibles y ninguno por lo general considerado un buen motivo para terminar la vida de una persona².

La dificultad para aplicar los criterios de elegibilidad central para la PAD en los trastornos psiquiátricos puede contribuir a su uso en casos cuestionables⁸. El estatuto belga, por ejemplo, exige que las personas que reciban PAD tengan trastornos “soportables y no tratables”⁶. No es fácil determinar objetivamente si un trastorno es insoportable. Parece haber pocas alternativas a considerar la afirmación de un paciente según su valor nominal. Sin embargo, la depresión y otros trastornos psiquiátricos a menudo se asocian a desesperanza e impotencia que aceleran la ansiedad subjetiva. En consecuencia, la intolerabilidad percibida del sufrimiento puede en sí misma ser un síntoma del trastorno subyacente, más que reflejar un criterio independiente del paciente. En todo caso, el criterio no ofrece una base real sobre la cual un psiquiatra puede juzgar si es razonable la petición de PAD de una persona.

La mayor parte de la investigación para determinar si un solicitante reúne los requisitos para la PAD, se debe realizar con base en el requerimiento de que el trastorno psiquiátrico sea “no tratable” (o en la ley neerlandesa, “que no haya posibilidades de mejoría”). Pocos pacientes habrán intentado toda opción farmacológica, psicoterapéutica u otro tratamiento posible (por ejemplo, electroterapia convulsiva) y siempre es difícil juzgar si podría ser útil algún enfoque todavía no intentado. Sin embargo, las leyes sobre PAD generalmente también estipulan que solo se han de tomar en cuenta los tratamientos

aceptables para la persona que busca PAD al determinar la factibilidad de tratamiento. Por consiguiente, la imposibilidad de tratamiento también se convierte en una determinación subjetiva establecida por la persona que solicita la PAD quien –tal vez abrumada por la desesperanza de la depresión– simplemente puede concluir que no hay nada que probablemente funcione y por tanto que no son aceptables opciones no intentadas.

Aunque los pacientes deben ser competentes para solicitar PAD, incluso los evaluadores psiquiátricos más hábiles encontrarán difícil verificar el grado en el cual el paciente está aplicando un criterio independiente de la influencia del trastorno psiquiátrico en sí. Esto es muy aplicable para la depresión, en la cual el deseo de terminar con la propia vida es una manifestación común del trastorno. A no ser por la psicosis evidente que apenas parece representada en los casos hasta ahora, el requisito de competencia proporcionará escasa verificación sobre el empleo de la PAD en psiquiatría.

Sería prudente que las jurisdicciones que consideran la adopción de PAD para los trastornos psiquiátricos consideren las repercusiones potenciales menos tangibles de la legalización. Los psiquiatras y otros profesionales que brindan tratamiento pueden percibir las leyes sobre PAD como estatutos que ofrecen “permiso” para renunciar al tratamiento de casos difíciles. No es inconcebible que veamos psiquiatras y familias frustrados bajo el estrés que indica que la PAD para pacientes problemáticos es su única opción. También preocupa el mensaje implícito comunicado a los pacientes cuando se disponga de PAD, es decir, “hay trastornos incurables en psiquiatría, y se puede tener uno”. Por último, no se puede ignorar la tentación para los países con sistemas de asistencia psiquiátrica inadecuados que consideren la PAD como un sustitutivo a la inversión en tratamiento apropiado, sobre todo para los casos más difíciles.

Considerados en conjunto, parece haber amplios motivos para concluir que la adopción de la PAD para trastornos psiquiátricos probablemente provoque más daño que bien, un criterio reflejado en la postura de la American Psychiatric Association según el cual “un psiquiatra no debe prescribir o administrar ninguna intervención a una persona que no esté en etapa terminal con el propósito de ocasionarle la muerte”⁹.

Paul S. Appelbaum

Department of Psychiatry, Columbia University, and New York State Psychiatric Institute, New York, NY, USA

1. Appelbaum PS. *Psychiatr Serv* 2017;68:315-7.
2. Verhofstadt M, Thienpont L, Peters GY. *Br J Psychiatry* 2017;211:238-45.
3. Schuklenk U, van de Vathorst S. *J Med Ethics* 2015;41:577-83.
4. van der Heide A, van Delden JJM, Onwuteaka-Philipsen BD. *N Engl J Med* 2017;377:492-4.
5. Kim SYH, De Vries RG, Peteet JR. *JAMA Psychiatry* 2016;73:362-8.
6. Thienpont L, Verhofstadt M, Van Loon Tet al. *BMJ Open* 2015;5:e007454.
7. Miller FG, Appelbaum PS. *N Engl J Med* 2018;378:883-5.
8. Aviv R. The death treatment: when should people with a non-terminal illness be helped to die? *The New Yorker*, June 22, 2015.
9. American Psychiatric Association. Position statement on medical euthanasia. <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/search-directories-databases/policy-finder?g=0cad609b-9bbe-4482-a945-21d1a-7bb5dd3&Page=3>.

DOI:10.1002/wps.20548

La literatura empírica emergente sobre psicopatología y terrorismo

El estado actual del conocimiento empírico en torno a la relación entre la psicopatología y la radicalización violenta sin duda ha mejorado desde las incursiones iniciales en su estudio.

Investigaciones realizadas durante las décadas de 1970 y 1980 se enfocaban en los rasgos y trastornos de la personalidad, sobre todo tres que se encuentran en el grupo B del DSM: límite, narcisista y antisocial. Los diseños de investigación deficientes y una falta de conocimientos empíricos válidos en última instancia minaron tales argumentos. Se llevaron a cabo diversos estudios que respaldan las explicaciones psicopáticas y a nivel de la personalidad ante la falta de procedimientos diagnósticos clínicos rigurosos. En cambio, se basaban en autobiografías, biografías, estudios de caso de segunda mano, entrevistas en medios de comunicación y malinterpretaciones deliberadas de la investigación empírica real.

Al no contar con procedimientos clínicos rigurosos y empíricos, el punto de vista reduccionista, en el que los terroristas se caracterizan como personas que sufren algún trastorno mental únicamente sobre la base de la conducta de ataque, ignora los procesos neurológicos, psicológicos y sociológicos tan complejos mediante los cuales los perpetradores se desensibilizan a la violencia y después sufren consecuencias psicológicas como resultado de la participación terrorista.

Pese a estos problemas metodológicos, lo atractivo de estas iniciativas sigue teniendo influencia en la literatura, más allá de su cenit en las décadas de 1970 y 1980. Por ejemplo, en los estudios se sigue hipotetizando que los terroristas son impulsados por envidia, una urgencia de castigar y de venganza y falta de empatía¹.

Después de los movimientos en la investigación psiquiátrica más amplia, el estudio del terrorista también se ha disgregado más, de manera que los análisis empíricos se enfocan en subgrupos de terroristas específicos (por ejemplo, protagonistas solitarios, combatientes extranjeros) más que descripciones en conjunto (es decir, el terrorista general). Estos análisis identifican un punto intermedio entre los estudios atribucionales iniciales que buscaban la causalidad en explicaciones psicopatológicas y sociales que pasaban por alto el potencial de la psicopatología.

Estos estudios han mostrado evidencia de que existen trastornos mentales y de la personalidad con diversos grados de refinamiento metodológico. Algunos simplemente informan tasas de prevalencia en conjunto de diagnósticos de trastornos mentales. Otros se disgregan en trastornos mentales y los comparan con la tasa de base social. En un estudio de 140 combatientes extranjeros neerlandeses y combatientes extranjeros tentativos, se encontró que un 6% tenía trastornos diagnosticados. Estos incluían psicótico, narcisista, déficit de atención con hiperactividad, esquizofrenia, espectro del autismo y trastorno por estrés posttraumático. Otro 20% más mostraba indicios de otros problemas de salud mental no diagnosticados².

Una investigación en que se analizaron 153 terroristas solitarios mostró un rango diverso de trastornos, tales como lesión traumática del cerebro, dependencia de drogas, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico, depresión, trastorno bipolar, trastorno por ansiedad

no especificado, trastorno disociativo, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno por estrés posttraumático, trastorno de sueño no especificado, trastorno de la personalidad no especificado y trastorno del espectro del autismo. Los autores señalaron que la esquizofrenia, el trastorno delirante y los trastornos del espectro del autismo tenían más prevalencia que en la población general³.

En otros estudios se analizaron relaciones estadísticas entre la prevalencia del trastorno y conductas y experiencias específicas. En otra investigación se identificó que los protagonistas solitarios con trastorno mental tenían más probabilidades de expresar deseos violentos, buscar deslegitimización de sus acciones intencionadas, almacenar armas, entrenarse, llevar a cabo un ataque con éxito, matar y lesionar, distinguir su grupo objetivo y asumir la responsabilidad del acto⁴.

El estudio de la psicopatología y el terrorismo tradicionalmente se ha enfocado en las personas que perpetraron o al menos trataron de perpetrar actos violentos. Los estudios que en cambio se enfocaban en individuos que tenían una actitud de afinidad con tales casos están creciendo. Estos estudios además resaltan la importancia de analizar la personalidad junto con otras medidas personales, circunstanciales y de actitud diversas.

Un estudio de 52 adolescentes en Gaza resaltó que los síntomas depresivos eran comunes entre quienes respaldaban la “agresión religioso-política”. En una investigación se desarrolló una escala de radicalización en la que se hacían 16 preguntas en torno a simpatías por la protesta violenta y el terrorismo. De los 608 participantes residentes en el Reino Unido, los que más simpatizaban tenían significativamente más probabilidades de notificar espontáneamente también depresión y ver la religión como algo importante. La condena de la protesta violenta y el terrorismo se relacionó con un mayor número de contactos sociales, menos capital social y falta de disponibilidad de trabajo a consecuencia de labores domésticas o discapacidad. No hubo diferencia significativa por lo que respecta a puntuaciones de ansiedad generalizada⁶.

En una investigación europea se desplegó una escala de actitudes extremistas para 1.288 adolescentes en Suiza. Las tensiones personales (que incluían factores estresantes personales, sucesos vitales negativos y estancia previas en un hospital psiquiátrico) se relacionaron con un apoyo significativamente mayor al extremismo violento, aunque este efecto en gran parte desapareció una vez que se incluyeron en el análisis otras variables sociales e individuales. Las personas con habilidades de adaptación deficientes tuvieron significativamente más probabilidades de apoyar el extremismo violento. El bajo autocontrol autonotificado no tuvo ningún efecto en el extremismo violento⁷.

Estas investigaciones son útiles, pues identifican trastornos y síntomas que a menudo se presentan simultáneamente con experiencias específicas. Sin embargo, “se necesitaría investigación detallada para esclarecer más la índole precisa y el rol que desempeñan (si acaso) los problemas de salud mental en la aparición de actividad violenta”⁸. En muchos casos, puede haber síntomas activos pero no completamente relacionados. Además, incluso los síntomas de trastornos que se asocian al aumento en

el riesgo de violencia (por ejemplo, uso de sustancia y psicosis activa) pueden nunca dar lugar a un acto de violencia hasta que se combinan con factores ambientales que favorecen la violencia en el contexto de un detonante circunstancial.

Aunque esta perspectiva es teóricamente coherente, la investigación está por determinar empíricamente en qué momento la experiencia de síntomas psiquiátricos es relevante para la radicalización violenta. Dependiendo de la circunstancia, puede ser un catalizador, un factor inhibidor o incluso una consecuencia. Para mejorar esta brecha de conocimiento, y avanzar desde las premisas causales no fundamentadas, los investigadores deben analizar múltiples caminos.

Esto puede incluir, pero no necesariamente estar limitado a: a) modelado de la secuencia para comprender cuándo suele ocurrir el inicio de los trastornos en la trayectoria de un individuo a la radicalización y la acción violenta; b) entrevistas clínicas con personas que tienen riesgo de radicalización y también con terroristas prisioneros; c) una exploración de cómo los síntomas prominentes se encontraban en la fecha del acto violento y su relevancia en la toma de decisiones; d) evaluaciones de intervenciones de orientación psicológica que contrarresten el

extremismo violento; e) investigar el impacto de vivir un estilo de vida terrorista sobre el funcionamiento psicológico; y f) analizar cómo y si la existencia de trastornos mentales influye en el reclutamiento en las redes de terroristas co-agresores.

Emily Corner¹, Paul Gill²

¹Centre for Social Research and Methods, Australian National University, Canberra, Australia; ²Department of Security and Crime Science, University College London, London, UK

1. Marazziti D, Veltri A, Piccinni A. *CNS Spectr* (in press).
2. Weenink A. *Perspect Terror* 2015;9:17-32.
3. Corner E, Gill P, Mason O. *Stud Conflict Terror* 2016;39:560-8.
4. Corner E, Gill P. *Law Hum Behav* 2015;39:23-34.
5. Victoroff J, Quota S, Adelman JR et al. *Aggress Behav* 2010;36:219-31.
6. Bhui K, Everitt B, Jones E. *PLoS One* 2014;9:e105918.
7. Nivette A, Eisner M, Ribeaud D. *J Res Crime Delinquency* 2017;54:755-90.
8. Horgan J. *The psychology of terrorism*, 2nd ed. Oxon: Routledge, 2014.

DOI:10.1002/wps.20547

¿Cuál es el cociente riesgo-beneficio del tratamiento antipsicótico a largo plazo en personas con esquizofrenia?

CHRISTOPH U. CORRELL^{1,4}, JOSÉ M. RUBIO^{1,3}, JOHN M. KANE^{1,3}

¹Zucker Hillside Hospital, Psychiatry Research, Northwell Health, Glen Oaks, NY, USA; ²Hofstra Northwell School of Medicine, Hempstead, NY, USA; ³Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset, NY, USA; ⁴Department of Child and Adolescent Psychiatry, Charité Universitätsmedizin, Berlin, Germany

Recientemente se ha cuestionado el cociente beneficio-riesgo del tratamiento antipsicótico sostenido a largo plazo para la esquizofrenia. En este artículo, examinamos con espíritu crítico la literatura sobre la eficacia y la efectividad a largo plazo de este tratamiento. También analizamos la evidencia sobre los efectos adversos, la repercusión en la morbilidad física y la mortalidad, así como en las correlaciones neurobiológicas de la exposición crónica a antipsicóticos. Por último, resumimos factores que afectan el cociente riesgo-beneficio. Se dispone de evidencia congruente que respalda la eficacia de antipsicóticos a corto plazo y a mediano plazo después de la estabilización de los síntomas psicóticos agudos. No se cuenta con evidencia suficiente que respalde la noción que esto efectúe cambios a largo plazo. Una gran parte de los estudios de cohortes a largo plazo revelan una disminución de la eficacia durante el tratamiento crónico con antipsicóticos. Sin embargo, esos resultados no son concluyentes, dado el considerable riesgo de sesgo, que incluye una falta creciente de apego al tratamiento. Por otra parte, estudios a largo plazo basados en registros nacionales, que tienen menos riesgo de sesgo, revelan una ventaja en términos de eficacia durante el tratamiento antipsicótico sostenido. Este último también se ha relacionado constantemente con una menor mortalidad en personas con esquizofrenia en comparación con ningún tratamiento antipsicótico. No obstante, el uso crónico de antipsicótico conlleva alteraciones metabólicas y discinesia tardía. Esta última es la consecuencia indeseable más clara del funcionamiento cerebral como un resultado potencial de la exposición crónica a antipsicótico, probablemente por la hipersensibilidad dopaminérgica, sin datos por lo demás claros de otros cambios neurobiológicos irreversibles. Las intervenciones psicosociales complementarias parecen decisivas para lograr el restablecimiento. Sin embargo, en general, la literatura actual no respalda la reducción segura de las dosis de antipsicótico en un 50% o más de individuos estabilizados que reciben intervenciones psicosociales complementarias. En conclusión, la evaluación crítica de la literatura indica que, aunque el uso crónico de antipsicótico puede relacionarse con efectos secundarios neurológicos y metabólicos indeseables, la evidencia que respalda su eficacia y eficiencia a largo plazo, incluida la repercusión en la esperanza de vida, supera la evidencia en contra de esta práctica, indicando en general un cociente beneficio-riesgo favorable. Sin embargo, el hallazgo de que una minoría de individuos con diagnóstico inicial de esquizofrenia parece no tener recaídas por periodos prolongados, pese a la falta de tratamiento antipsicótico sostenido, precisa más investigación sobre los factores predictores de desenlaces positivos –a nivel de paciente– en personas con un cuadro psicótico inicial.

Palabras clave: Tratamiento antipsicótico a largo plazo, esquizofrenia, cociente beneficio-riesgo, eficacia, efectividad, morbilidad física, mortalidad, alteración metabólica, discinesia tardía, intervenciones psicosociales, incumplimiento de tratamiento, hipersensibilidad dopaminérgica

(World Psychiatry 2018;17:149-160)

La esquizofrenia es un trastorno caracterizado por episodios agudos que a menudo van seguidos de mejoría de los síntomas¹. Casi todas las guías clínicas recomiendan al menos 1-2 años de tratamiento antipsicótico después de la remisión de los síntomas de un episodio agudo²⁻⁵. Hasta un 75% de quienes suspenden el tratamiento antipsicótico tiene una recaída al cabo de 12 a 18 meses⁶⁻⁷. Los metanálisis de estudios de 26 a 52 semanas que comparan los antipsicóticos de segunda generación con placebo en la prevención de recaídas, revelaron un número de pacientes necesario a tratar (NNT) muy favorable de 3-5^{8,9}.

Los riesgos del tratamiento antipsicótico agudo, en comparación con placebo, en su mayor parte consisten en aumento de peso, alteraciones metabólicas, prolongación del QTc, efectos adversos neurológicos y sedación¹⁰. En general se acepta que, dada la magnitud por lo general moderada de estos posibles efectos secundarios y la disponibilidad de estrategias para controlarlos, así como la eficacia de antipsicóticos en la prevención de recaídas, los antipsicóticos tienen un equilibrio de riesgo-be-

neficio favorable durante uno a dos años después de un episodio psicótico agudo^{2-5,11}.

Las guías clínicas no proporcionan recomendaciones sistemáticas para continuar o suspender el tratamiento después de uno a dos años, pero advierten sobre los riesgos de recaídas que conlleva la suspensión del tratamiento^{2-5,11}. Los efectos del tratamiento antipsicótico más allá de los primeros dos años de tratamiento no están bien dilucidados, dado que se carece de estudios aleatorizados controlados (RCT) con placebo y doble enmascaramiento⁹.

Un conjunto emergente de literatura sobre los efectos a largo plazo de los antipsicóticos cuestiona su necesidad¹²⁻¹⁵. Estudios en animales sobre la exposición a antipsicóticos a largo plazo²⁶, de cohortes naturalistas^{14,15} y estudios de suspensión del tratamiento¹³ han sido citados por algunos autores que afirman que los antipsicóticos no mejoran los desenlaces a largo plazo, y que incluso el tratamiento antipsicótico prolongado puede tener consecuencias adversas yatrógenas¹⁷. Otros señalan que es insuficiente la evidencia que respalda los efectos yatrógenos¹⁸. Tal debate,

y la incertidumbre en la interpretación de los estudios a largo plazo, con los sesgos inherentes^{12,19} da lugar a recomendaciones no claras para los profesionales clínicos.

En este artículo, analizamos la literatura sobre los riesgos y beneficios potenciales del tratamiento antipsicótico a largo plazo, resumiendo la evidencia de eficacia, efectividad, tolerabilidad, morbilidad física y mortalidad, así como los cambios funcionales y estructurales del cerebro asociados a tal tratamiento. Asimismo, analizamos el rol que desempeñan las intervenciones para utilizar tal cociente de riesgo-beneficio.

EFICACIA, EFECTIVIDAD Y TOLERABILIDAD

Cuanto más prolongado es el estudio, más probabilidades hay de que se acumule el error sistemático en el curso del tiempo y sesgue los resultados. Las mediciones tienden a priorizar la factibilidad en relación con la fiabilidad; la intervención es menos controlada dada la mayor influencia de factores ambientales; y hay más probabilidades de deserciones siste-

máticas o no aleatorias diferentes entre los grupos del estudio.

De ahí que en la interpretación de los resultados se ha de tomar en cuenta de qué manera cada uno de estos sesgos potenciales afecta al estudio. En la interpretación también se debe considerar la literatura, no estudios aislados. Aquí, resumimos los datos disponibles por separado para diferentes enfoques metodológicos, pues todos tienen sus propias fortalezas y limitaciones^{20,22}.

Estudio sobre apego al tratamiento y antipsicóticos inyectables de acción prolongada

Cuanto más prolongado es el tratamiento, más probable es un cumplimiento insuficiente^{9,23,24}. Datos de reclamaciones administrativas en Estados Unidos indican que, en el ejercicio clínico, pacientes con psicosis tratados en un ámbito ambulatorio surten sus prescripciones un promedio de un 40% a un 60% de los días prescritos²⁵. Los estudios sobre el cumplimiento revelan que el cumplimiento deficiente a mediano plazo fluctúa desde un 11,6% con base en la autonotificación hasta un 58,4% en estudios que utilizan la determinación de concentraciones séricas del fármaco²³. Además de las tasas elevadas de cumplimiento insuficiente²⁴, carecemos de medidas prácticas o fiables de la exposición²⁶.

En un análisis sistemático y metanálisis de estudios longitudinales que analizaron las recaídas y sus factores de riesgo en pacientes después de la estabilización tras un primer episodio psicótico, el incumplimiento resultó ser el principal factor predictor de recaídas entre veinte variables en siete estudios a largo plazo, aumentando la probabilidad de recaída en un 400%²⁷. Individuos de otro estudio con incumplimiento durante más de un mes y seguimiento de 18 meses tuvieron una probabilidad cinco veces mayor de recaída de los individuos que continuaron el tratamiento²⁸.

El cumplimiento deficiente también se observó que representaba hasta el 36% del efecto de cannabis sobre el número de recaídas²⁹. Individuos con cumplimiento no óptimo resultaron con un índice de masa corporal más alto y tuvieron menos probabilidades de vivir en un hogar independiente que los individuos con cumplimiento continuo durante el curso de 18 meses. La magnitud de estos factores de riesgo fue pequeña a moderada con posibilidad 2% mayor de no cumplir el tratamiento para cada punto de incremento del índice de masa

corporal, y una probabilidad 25% mayor de cumplir con el tratamiento en individuos con vida independiente. En este estudio, ningún otro desenlace adverso se relacionó con el antecedente de cumplimiento³⁰.

Las formulaciones inyectables a largo plazo (LAI) también han proporcionado datos significativos. Cuando se compararon las formulaciones LAI y las orales en RCT, no se halló ninguna diferencia global con respecto a la prevención de recaídas a mediano plazo después de la estabilización³¹. Esto no es sorprendente, dado que los grupos de control que toman medicación oral en estos RCT tienden a incluir pacientes con mejor cumplimiento del tratamiento y menor gravedad de la enfermedad. Los grados de incumplimiento no fueron diferentes en diez estudios metanalizados con datos de cumplimiento ($p = 0,27$)³¹.

Al abordar la misma interrogante mediante el metanálisis de estudios con modalidad de imagen en espejo, en el que cada participante en la investigación actúa como su propio control, las fases de tratamiento con LAI, en comparación con las de antipsicóticos orales, se relacionaron con una disminución significativa del 57% en el riesgo de una siguiente hospitalización y una reducción del 62% en el riesgo del número de hospitalizaciones³². Esto no es simplemente el resultado del orden de las fases oral y LAI, pues los estudios confirmaron que el cambio opuesto (es decir, de un LAI a un antipsicótico oral) se relacionó con desenlaces más insatisfactorios para la fase oral^{33,34}.

El hallazgo de una mayor eficacia de los LAI en estudios con modalidad de imagen en espejo se reprodujo en un metanálisis de estudios de cohortes, en el que el número de hospitalizaciones se redujo un 15% (14 estudios; 60.260 años-persona), pese a la mayor gravedad de la enfermedad en las cohortes de LAI que en las cohortes de tratamiento antipsicótico oral ($p = 0,014$)³⁵. Los resultados fueron muy evidentes en registros escandinavos, que tienen muestras nacionales completamente generalizables. En una cohorte nacional de Finlandia, los individuos tratados de manera naturalista con LAI después de su primera hospitalización por un episodio de esquizofrenia tuvieron un tercio del riesgo de rehospitalización que los individuos con contrapartes orales de los mismos antipsicóticos³⁶. Esto se reprodujo en una cohorte sueca que incluyó todas las fases de la enfermedad y en que se efectuó seguimiento a los pacientes durante una mediana de 6,9 años. Seis de las principales

ocho monoterapias antipsicóticas que fueron significativamente superiores con respecto al riesgo de hospitalización, en comparación con los que no recibieron algún antipsicótico (cociente de riesgos instantáneos, HR = 0,51 - 0,64) eran LAI (siendo los dos antipsicóticos orales clozapina y olanzapina)³⁷.

En un metanálisis que comparó los efectos adversos con LAI frente a los mismos antipsicóticos orales en 16 RCT con una duración de un año, estos preparados no fueron diferentes con respecto a 115 (96,6%) de los 119 efectos adversos notificados³⁸. Los LAI tuvieron más probabilidades de producir acinesia, cambio en el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad y ansiedad, mientras que los antipsicóticos orales se relacionaron con más hiperprolactinemia. Asimismo, no hubo diferencias con respecto a la suspensión del tratamiento a causa de efectos secundarios y mortalidad³⁸. Sin embargo, es poco lo que se sabe sobre las diferencias en los efectos adversos después de un año de tratamiento.

En general, suponiendo que la principal ventaja de los LAI con respecto a los antipsicóticos orales sea menos riesgo de incumplimiento, esta literatura respalda la relación entre el cumplimiento no óptimo a largo plazo y el mayor riesgo de recaída^{27,39}, mientras que las diferencias en los efectos adversos son pequeñas dentro del mismo lapso de tiempo de un año.

Estudios de tratamiento de mantenimiento con antipsicótico controlados con placebo

Desde el punto de vista metodológico, los RCT sobre el mantenimiento controlado con placebo tienen la ventaja de que minimizan las diferencias sistemáticas entre grupos, sin embargo su marco temporal es solo a mediano plazo (es decir, uno a tres años después de la estabilización), y sus resultados presuponen un cumplimiento a largo plazo completo con antipsicóticos (el cual disminuye con el tiempo²⁴). El incremento del incumplimiento incluso en los RCT podría conducir a encontrar menos magnitudes de efecto en estudios de duración más prolongada.

Un metanálisis de 65 RCT de mantenimiento controlados con placebo reveló un NNT general de 3 a favor de los antipsicóticos con respecto al placebo en la prevención de recaídas, pero los efectos generales del tratamiento por lo general disminuyeron como una función de la duración del

estudio⁹. La proporción de individuos sin mejoría o con más agravamiento fue menor con antipsicóticos, pero esta diferencia disminuyó con el tiempo y fue no significativa en los estudios a más largo plazo.

En apoyo a la hipótesis de que el incremento del incumplimiento con los antipsicóticos podría reducir la eficacia de mantenimiento del antipsicótico, los autores observaron un efecto preventivo de las recaídas significativamente mayor ($p = 0,03$) en estudios que compararon LAI frente a placebo ($HR = 0,31$) que los medicamentos orales frente a placebo ($HR = 0,46$). En los estudios sobre LAI, se pudo identificar el incumplimiento y los pacientes que no cumplieron con la medicación se suspendieron o excluyeron de los análisis⁹.

El número de pacientes con un mínimo de un efecto adverso no fue diferente entre los antipsicóticos y el placebo, y no aumentó con el tiempo en individuos con antipsicóticos. No se observaron diferencias en la sedación, aunque el aumento de peso y al menos un trastorno del movimiento fueron significativamente más frecuentes.

Estudios de cohortes a largo plazo

Pocos RCT controlados de antipsicóticos frente a placebo duran más de tres años y casi todos duran un año o menos⁹. La mayor parte de los datos más allá de este periodo inicial se derivan de una cohorte no aleatorizada y no controlada de estudios de registro. Estos tienen la ventaja de que proporcionan datos a largo plazo, que no precisan el consentimiento del paciente y el de ser muy representativos de la población general. Sin embargo, dada la falta de aleatorización e intervención controlada, los subgrupos están sujetos a diversos tipos de sesgos de selección y las conclusiones son tentativas.

Estudios no aleatorizados de cohortes a menudo revelan que, en el seguimiento, los individuos con antipsicóticos tienen igual o mayor gravedad de la enfermedad que los que no reciben antipsicóticos. Por ejemplo, en la cohorte del condado de Suffolk, 175 individuos con esquizofrenia mostraron deterioro clínico en el periodo de seguimiento de 20 años. Este agravamiento ocurrió pese a las tasas elevadas y constantes de prescripción de antipsicótico (86,9% al inicio y 81,8% 20 años más tarde), y el uso de antipsicóticos se relacionó con peores puntuaciones en la Evaluación Global del Funcionamiento (GAF) y síntomas negativos, y aún menos desorganización y excitación. En la

cohorte de Chicago, en la que se efectuó seguimiento a 70 individuos con esquizofrenia desde el inicio de la enfermedad hasta 20 años, un 8% de los 15 individuos sin medicación tenía algún grado de síntomas psicóticos, frente al 68% de los 25 individuos tratados de manera continua con antipsicóticos¹⁴. En la Cohorte Natal de 1966 del norte de Finlandia, en que se efectuó seguimiento a los pacientes por casi 20 años, los que no estaban recibiendo antipsicóticos más a menudo estaban en remisión y no se observaron diferencias en las tasas de remisión entre los grupos con tratamiento^{41,42}. Asimismo, la cohorte OPUS en Dinamarca reveló que aunque el 90% de los individuos que no tuvo una remisión sostenida 10 años después de su primer episodio, un mayor número estaba recibiendo antipsicóticos^{43,44}.

No obstante, en los estudios no aleatorizados y no controlados, se desconocen los grados de cumplimiento del tratamiento antipsicótico, y lo que es más importante, hay un alto riesgo de factores de confusión por la indicación y la causalidad inversa, por cuanto la mayor gravedad de la enfermedad podría ser la causa del tratamiento antipsicótico continuado, en vez de ser el efecto. Es interesante que diferentes resultados se encontraron en un estudio retrospectivo de cohortes en individuos con esquizofrenia cuyo acceso al tratamiento de antipsicóticos se había restringido. En esta cohorte de poblaciones rurales de China, los que tenían acceso a antipsicóticos tuvieron una evolución sustancialmente mejor después de 14 años, que los que no carecían de acceso a los mismos⁴⁵.

Por consiguiente, pese que está representado en exceso el tipo de pacientes con peores desenlaces en los grupos de tratamiento de varios estudios de cohortes, es difícil la interpretación relacionada con la causa y el efecto, y no se puede descartar la causalidad inversa.

Por otra parte, los resultados de extensas muestras nacionales analizadas con métodos estadísticos para ajustar con respecto a diferencias iniciales, respaldan la noción de que el fracaso del tratamiento y la hospitalización³⁷, así como el riesgo de mortalidad por suicidio^{46,47}, son significativamente mayores en pacientes que no reciben antipsicóticos que en los que sí los reciben.

Estudio de reducción de dosis y suspensión de dosis

Los estudios de reducción de dosis y suspensión de dosis (DRDD) evalúan re-

sultados relacionados con estrategias de tratamiento comparadas con la continuación del tratamiento antipsicótico a largo plazo. Los estudios de DRDD a menudo tienen la ventaja de un lapso de tiempo más prolongado que los estudios sobre mantenimiento con antipsicótico, pero con mayor grado de aleatorización y control que los estudios de cohortes naturalistas.

Wunderink et al¹³ realizaron el estudio con el periodo de seguimiento más prolongado hasta ahora, que consistió en dos fases. En la primera fase, 131 individuos con un primer episodio de psicosis fueron asignados a dos años de DRDD con base en los síntomas o a continuación del tratamiento. El objetivo inicial de suspender el tratamiento antipsicótico en el grupo con DRDD se modificó a únicamente reducción de la dosis, debido a demasiadas recaídas después de la suspensión del antipsicótico. En la segunda fase, 103 individuos fueron evaluados una vez después de cinco años de tratamiento extrahospitalario no controlado¹³. En el RCT inicial, el grupo con DRDD tuvo el doble de recaídas que el grupo de mantenimiento (43% frente a 21%, $p = 0,011$), aunque cerca del 20% pudo suspender satisfactoriamente la medicación sin presentar recaídas. No se observaron diferencias en la gravedad de los síntomas y ambos grupos tuvieron puntuaciones bajas en la Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS) durante todo el estudio⁴⁸. A los cinco años, no hubo diferencias en las tasas de recaída o en la gravedad de los síntomas. Sin embargo, las tasas de restablecimiento fueron el doble de probables en el grupo con reducción de la dosis inicial (40,4% frente a 17,6%, $p = 0,004$), lo que se debió no a la remisión sintomática (69,2% frente a 66,7%, $p = 0,79$), sino a la remisión funcional (46,2% frente a 19,6%, $p = 0,01$) y 8 de los 11 pacientes sin antipsicóticos durante dos años estuvieron en la condición de reducción de la dosis original. Estos resultados se han citado como evidencia importante de que los antipsicóticos podrían posponer más que evitar la recaída, y a la vez, repercutir negativamente en el restablecimiento funcional a largo plazo^{12,14,15,17,19}.

Estos hallazgos deberían interpretarse con cautela. Como lo reconocen los autores, los participantes tenían una muy baja gravedad de los síntomas. Sus conclusiones podrían no aplicar a pacientes más graves. Además, la diferencia en la exposición a antipsicótico entre los dos grupos fue solo cuestionablemente significativa desde el punto de

vista clínico (1,4 mg/día de equivalentes de haloperidol), sin diferencias importantes en meses por paciente sin prescripción de antipsicótico. Menos del 50% de la muestra abordada para el RCT original aceptó participar y solo a un 43,7% de los pacientes al inicio se les diagnosticó esquizofrenia⁴⁸. Por consiguiente, sigue siendo posible que los resultados estuviesen relacionados con factores diferentes a la intervención de dos años (es decir DRDD o continuación de la dosis de mantenimiento con antipsicótico, que fue objeto de seguimiento durante cinco años de atención a la población no controlada, sobre todo dadas las pequeñas diferencias de dosis entre los grupos de tratamiento a los 7 años. La falta de evaluación con enmascaramiento y la causalidad inversa también pudieran haber influido en los resultados.

La reducción de la dosis de antipsicótico frente a la dosis de mantenimiento estándar también se ha analizado en otros estudios con seguimiento más breve. En un metanálisis de 13 estudios con seguimiento de 24 y 104 semanas (11 estudios duraron un año o más), Uchida et al⁴⁹ no encontraron diferencias entre la baja dosis de antipsicótico (50%-100% de las dosis diarias definidas⁵⁰) y la dosis de antipsicótico estándar, con respecto al fracaso del tratamiento general ($p = 0,53$) o la hospitalización ($p = 0,40$). No obstante, la dosis muy baja (<50% de las dosis diarias definidas⁵⁰) se relacionaron con más riesgo de hospitalización ($p = 0,002$) y recaída ($p = 0,0004$). En un estudio piloto, los síntomas cognitivos mejoraron significativamente cuando se redujo la dosis de antipsicótico a un 50% de la dosis diaria definida⁵¹.

Un estudio de suspensión no controlado más reciente, con un periodo de seguimiento intermedio, mostró mayores tasas de recidiva de los síntomas y menor estado funcional en 46 individuos que se habían restablecido de un solo episodio psicótico y que habían optado por tratarse con DRDD, en comparación con 22 pacientes que habían optado por continuar con el tratamiento antipsicótico durante tres años⁵².

Comentarios

Hay un intercambio de fortalezas y debilidades entre los diseños de estudio, con posibilidades de sesgo generalmente mayores en estudios a más largo plazo y, sobre todo, estudios no controlados en los cuales más pacientes sintomáticos con trastorno tienen más probabilidades de recibir tratamiento

antipsicótico a largo plazo. No obstante, hay evidencia congruente que respalda la eficacia de los antipsicóticos en la prevención de las recaídas a mediano plazo (es decir, 1-3 años) después de la estabilización. Estos datos provienen de estudios de cumplimiento, estudios de LAI, registros nacionales, estudios de mantenimiento controlados con placebo y estudios sobre DRDD.

La mayoría de los estudios con seguimiento de más de tres años han informado peores desenlaces relacionados con el uso continuado del antipsicótico. Sin embargo, estos resultados no son concluyentes, dadas las muestras pequeñas y selectivas de pacientes y el riesgo considerable de sesgo¹³⁻¹⁵. A la inversa, estudios de registro a largo plazo de cohortes nacionales mucho más grandes y representativas de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia confirmaron significativamente menos fracaso del tratamiento y mortalidad relacionada con suicidio en pacientes tratados con antipsicótico en comparación con los no tratados con antipsicóticos^{37,46,47}.

En conclusión, hay evidencia sólida que respalda la eficacia a largo plazo, y una carencia de evidencia convincente contra la eficacia del tratamiento antipsicótico a largo plazo.

MORBILIDAD FÍSICA Y MORTALIDAD

La esquizofrenia se relaciona con un exceso bien establecido de morbilidad física y mortalidad prematura, mientras que los antipsicóticos se relacionan con factores de riesgo cardiovascular⁵³⁻⁶⁰.

Los individuos con esquizofrenia tienen una mayor prevalencia de estilo de vida sedentario, obesidad, enfermedad cardiovascular, diabetes, tabaquismo de nicotina y trastornos relacionados con el tabaco, enfermedades de transmisión sexual, complicaciones obstétricas y alteraciones en la sensibilidad al dolor^{61,62}, y a la vez también tienen tasas más bajas de utilización de servicios de atención médica y tratamiento médico para tales trastornos, lo cual da lugar a brechas considerables no abordadas en la atención médica⁶³. Aunque no está claro el rol que los sistemas de atención médica desempeñan en la morbilidad física en la esquizofrenia, dada la escasa disponibilidad de datos equivalentes de diversos países⁶¹, parece claro que esta morbilidad juega un papel importante en reducir la esperanza de vida en individuos con esquizofrenia en diferentes contextos.

Un análisis sistemático reciente y metanálisis que incluye 11 estudios de varios países reveló un decremento medio ponderado en la esperanza de vida de 14,5 años en pacientes con esquizofrenia, con variaciones importantes dependientes de género y país⁶⁴. Aunque la esperanza de vida global recientemente aumentó en países desarrollados, es inquietante que los pacientes con esquizofrenia al parecer no se hayan beneficiado de tales mejoras, de manera que la brecha de mortalidad que les afecta ha aumentado⁶⁵. Las causas de esta mortalidad excesiva al parecer son una deficiente salud física y disminución de la utilización de los servicios de atención médica en pacientes con esquizofrenia^{66,67}.

En Estados Unidos, las causas naturales representan una gran parte de las muertes, y solo una séptima parte están relacionadas con causas no naturales (accidentes, suicidio u homicidio). Los padecimientos médicos crónicos relacionados con tabaquismo, obesidad y un estilo de vida sedentario explican la mayor parte de la varianza en la mortalidad prematura. Estos resultados parecen variar en diferentes países, lo que probablemente refleja características de salud pública. Un estudio longitudinal de 10 años realizado en Etiopía mostró que la mortalidad prematura era del doble en pacientes con esquizofrenia, y las enfermedades infecciosas contribuían a casi la mitad de las causas de muerte prematura, y el suicidio tenía un efecto mayor en la mortalidad prematura^{68,69}. Se encontró un patrón similar en otros países en vías de desarrollo^{70,71}.

Los efectos secundarios metabólicos y cardiovasculares del tratamiento antipsicótico a largo plazo han sido una fuente de inquietud como posibles factores que contribuyen al aumento en la morbilidad física y la mortalidad prematura, sobre todo en países desarrollados en los que la mayor parte de la mortalidad en la esquizofrenia se relaciona con consecuencias de alteraciones metabólicas y enfermedades cardiovasculares^{55,56,72}. Aunque las consecuencias metabólicas del tratamiento antipsicótico se perciben ampliamente^{53,54,57,58,60}, la comprensión de su contribución a la morbilidad y mortalidad en la esquizofrenia ha cambiado en los últimos años.

Ha habido una literatura creciente para identificar los patrones de utilización de servicios de atención médica a la esquizofrenia relacionados con peores desenlaces. En una cohorte sueca nacional, individuos con esquizofrenia tenían menos probabilidades de haber recibido un diagnóstico de cáncer

o cardiopatía isquémica al momento de fallecer por estas causas⁷³. Estos datos indican deficiencias en la prevención y el tratamiento temprano de los trastornos médicos. En otra muestra, individuos con esquizofrenia con diagnóstico de enfermedad cardiovascular tuvieron menos probabilidades de utilizar medicamentos hipolipidemiantes y antihipertensivos, lo cual en conjunto se relacionó con peores desenlaces⁷⁴. Todavía no se ha dilucidado en qué medida el tratamiento antipsicótico modera la relación entre la esquizofrenia y las deficiencias en la utilización de servicios de atención médica.

Se ha caracterizado mejor el papel que desempeñan los antipsicóticos en reducir la mortalidad prematura en la esquizofrenia. Pese a que el tratamiento antipsicótico aumenta los factores de riesgo cardiovascular, el tratamiento a largo plazo por lo general se ha relacionado con tasas de mortalidad más bajas en comparación con el tratamiento que no es a largo plazo^{46,47,75-77}, pero todavía conlleva tasas más altas que en individuos sin esquizofrenia⁴⁶.

Los registros nacionales constituyen el mejor método para estudiar la relación entre el tratamiento antipsicótico a largo plazo y la mortalidad por todas las causas, así como la mortalidad relacionada con enfermedad cardiovascular, dada la disponibilidad de datos de dosis acumuladas. En un estudio original, Tiihonen et al⁴⁷ observaron que, en comparación con individuos esquizofrénicos que no recibían tratamiento antipsicótico, los que recibían tratamiento antipsicótico más prolongado mostraban mayores reducciones en la mortalidad prematura, incluida la originada por causas cardiovasculares⁴⁷. Dado el posible sesgo de superviviente, el mismo grupo estudió el rol que desempeña la dosis de antipsicótico acumulada en un periodo de cinco años en influir en la mortalidad en la esquizofrenia ajustando para un número considerable de variables. Encontraron en una muestra separada que en todas las dosis acumuladas de antipsicótico –bajas, moderadas y altas– se relacionaban con tasas de mortalidad más bajas que ningún uso de antipsicótico. Los pacientes con esquizofrenia que recibían dosis acumuladas bajas y moderadas –pero no altas– de antipsicóticos tenían tasas más bajas de mortalidad consecutiva a enfermedad cardiovascular, mientras que aquellos con dosis altas –pero no moderadas o bajas– tenían tasas de mortalidad por suicidio bajas⁴⁶.

Más allá de estos hallazgos individuales, un metanálisis reciente reveló una re-

lación constante del uso de antipsicóticos y la reducción de la mortalidad por todas las causas, con algunos indicios de un efecto de dosis⁷⁵. La aparente desconexión entre los efectos cardiovasculares adversos de antipsicóticos en estudios a corto y a más largo plazo y la reducción (o por lo menos la no elevación) de la mortalidad por todas las causas y la relacionada con enfermedad cardiovascular en estudios de base de datos a largo plazo, es explicable por un vínculo beneficioso entre un mejor control de los síntomas psiquiátricos y mejores conductas de estilo de vida saludable así como acceso a la atención médica⁷⁸.

Pese a ser congruentes, estos hallazgos basados en registro no deberían interpretarse como una demostración clara de una relación causal del tratamiento antipsicótico a largo plazo y la reducción de la mortalidad por todas las causas, dadas las limitaciones de los estudios observacionales. Sin embargo, registros nacionales, a pesar de su exposición a factores de confusión potencialmente no medidos, en la actualidad constituyen el método más adecuado para evaluar los efectos a largo plazo de los antipsicóticos sobre la morbilidad y la mortalidad. La investigación futura debería mejorar su diseño ajustando los análisis para posibles factores de confusión relevantes que no se han medido (por ejemplo, índice de masa corporal, valores metabólicos, gravedad de síntomas de enfermedad psiquiátrica y funcionalidad).

Comentarios

Los individuos con esquizofrenia tienen morbilidad física y mortalidad prematura significativamente mayores que la población general. Aunque este hallazgo está relacionado con un estilo de vida no menos saludable y menos utilización de servicios de atención médica, el rol de los antipsicóticos está menos claro. El tratamiento antipsicótico a largo plazo conlleva tasas de factores de riesgo metabólico y enfermedad cardiovascular significativamente mayores, pero los pacientes tratados con antipsicóticos a largo plazo parecen tener tasas de mortalidad significativamente más bajas, inclusive muerte a consecuencia de enfermedad cardiovascular, a dosis bajas y moderadas, en comparación con individuos con esquizofrenia que no necesitan antipsicóticos. Este hallazgo se ha reproducido con considerables magnitudes de efecto en diversos registros nacionales, ajustando para un amplio número de posibles facto-

res de confusión, y con algunos datos que indican un efecto de tiempo y dosis.

Aunque estos datos están limitados por su carácter observacional, son suficientemente congruentes para brindar apoyo a un equilibrio riesgo-beneficio favorable del uso de antipsicóticos a largo plazo en la esquizofrenia para reducir la mortalidad.

ESTRUCTURA Y FUNCIONAMIENTO CEREBRAL

La esquizofrenia se ha relacionado con diversas anomalías volumétricas del cerebro desde el surgimiento de los estudios por neuroimágenes⁷⁹. Sin embargo, aún no se ha dilucidado la naturaleza y relevancia clínica de estos hallazgos⁸⁰, e incluso menos el papel que desempeñan los antipsicóticos¹⁸. Las regiones corticales y subcorticales que han resultado con una disminución del volumen en la esquizofrenia muy a menudo han sido la corteza cingulada anterior, la ínsula, el hipocampo y el tálamo^{81,81}, aunque se han implicado varias otras regiones, con variabilidad en los estudios probablemente a causa de diferencias metodológicas.

Los pacientes con esquizofrenia crónica nunca tratados muestran un deterioro significativamente acelerado entre el espesor cortical prefrontal y temporal⁸³, lo que indica una evolución neurodegenerativa de la enfermedad. Se ha observado la reducción de los volúmenes del hipocampo y el tálamo de individuos con alto riesgo de presentar psicosis⁸⁴. Individuos de alto riesgo que experimentan transición a la psicosis presentaron más progresión de la reducción del volumen de todo el cerebro, incluso antes del tratamiento antipsicótico⁸⁵, y se han identificado reducciones en regiones del cerebro, como la corteza cingulada anterior, como posibles biomarcadores indicativos de un mayor riesgo de transición a la psicosis⁸⁶. A pesar de que la reducción de la sustancia gris es un hallazgo congruente, no está claro lo que esto significa a un nivel neuropatológico⁸⁷⁻⁹¹.

La pérdida de tejido cerebral es un hallazgo no específico, observado con la exposición a antipsicótico⁹², cambios en el peso corporal⁹³, consumo de alcohol^{94,95} y uso de esteroides⁹⁶. Los cambios volumétricos en pacientes que nunca han utilizado drogas no parecen estar correlacionados con alteraciones clínicas o la duración de la enfermedad, y no apoyan una hipótesis neurodegenerativa^{83-86,87}. Una perspectiva más reciente es que las reducciones volumétricas reflejan una reducción del neuro-

pilo⁸⁰, y que las variaciones volumétricas pueden ser heterogéneas en la esquizofrenia, aunque las reducciones en regiones específicas, como la corteza cingulada anterior, pudieran ser más homogéneas y por tanto más específicas de ese trastorno⁹⁸.

Se ha informado en varias ocasiones un decremento generalizado del volumen de la sustancia gris asociado a la duración del tratamiento antipsicótico y dosis acumuladas^{92,99}. Sin embargo, estos estudios están limitados por el hecho de que la duración y la dosis acumulada de los antipsicóticos pueden ser un marcador de la gravedad de la enfermedad o la duración de la misma, por lo que es difícil distinguir una reducción a consecuencia de la gravedad de la enfermedad, la duración de la enfermedad o la exposición a antipsicótico. En un metanálisis de estudios longitudinales, la disminución de la sustancia gris se relacionó directamente con la dosis acumulada de antipsicóticos de primera generación durante la ventana de observación, mientras que lo opuesto era aplicable a los antipsicóticos de segunda generación⁹⁷. Este hallazgo es difícil de interpretar y, según lo reconocen los autores, puede deberse en parte a factores de confusión, como el aumento de peso relacionado con los antipsicóticos de segunda generación.

Otros hallazgos contradicen la noción de que los antipsicóticos producen una reducción de la sustancia gris en la esquizofrenia. El consorcio de neuroimágenes ENIGMA encontró que entre 2.028 pacientes los individuos que nunca habían recibido antipsicóticos tenían mayores deficiencias volumétricas en el hipocampo, en comparación con los tratados mediante antipsicótico¹⁰⁰, mientras que se ha visto que las reducciones de volumen del tálamo y los ganglios basales en pacientes no tratados se corrigen con el tratamiento antipsicótico^{92,100}. Un estudio longitudinal en que se comparan los volúmenes de sustancia gris antes y después del inicio del tratamiento antipsicótico en pacientes con primer episodio mostró que los antipsicóticos minimizaban estas disminuciones, sobre todo en el cuerpo estriado¹⁰¹. Otro estudio de pacientes que se estabilizaron con tratamiento antipsicótico y que se asignaron a mantenimiento antipsicótico o suspensión del antipsicótico reveló que después de un año no había diferencias en los parámetros volumétricos entre los dos grupos¹⁰².

Es necesario interpretar las reducciones del volumen cerebral en el contexto de los efectos de la psicosis no tratada y de los hallazgos de desenlaces clínicos. El

reanálisis de un estudio que había planteado considerable inquietud sobre el efecto adverso potencial dependiente de dosis del tratamiento antipsicótico sobre la pérdida de tejido cerebral¹⁰³ reveló que la duración de la psicosis tenía un efecto perjudicial tres veces mayor sobre el cerebro total y la pérdida de la sustancia gris del lóbulo frontal, en comparación con la duración del tratamiento antipsicótico¹⁰⁴. Además, los cambios volumétricos en el cerebro no parecen correlacionarse con una respuesta clínica o desenlaces desfavorables. En pacientes tratados con clozapina, se ha comunicado un decremento de la sustancia gris y una mejoría clínica¹⁰⁵, mientras que en otros estudios se ha observado lo opuesto¹⁰⁶.

Por otra parte, medir los cambios volumétricos del cerebro durante el tratamiento antipsicótico sin evaluar el estado cerebral funcional confunde la descripción. Un estudio transversal en 23 pacientes con primer episodio tratados con antipsicótico y 21 no tratados reveló un adelgazamiento importante de la corteza en el primer grupo en la corteza prefrontal dorsolateral y temporal. Sin embargo, el grupo de pacientes con medicación mostró una activación de la corteza prefrontal dorsolateral significativamente mayor y un desempeño cognitivo significativamente mejor que el grupo sin medicación¹⁰⁷.

En consecuencia, la evidencia no parece respaldar una relación causal o perjudicial entre el uso de antipsicótico a largo plazo y los cambios volumétricos del cerebro clínicamente relevantes y algunos datos incluso señalan que las reducciones del volumen cerebral podrían relacionarse con una mejor integración de la red cerebral.

Contrario a la literatura ambigua sobre los cambios estructurales con el tratamiento crónico, los hallazgos sobre los cambios funcionales han sido más congruentes. El tratamiento antipsicótico a largo plazo se ha relacionado con un incremento en el número y la afinidad de receptores de dopamina D2, lo cual da lugar a un estado de supersensibilidad dopaminérgica, y se ha reproducido en modelos animales^{16,108} y humanos¹⁰⁹. La discinesia tardía es una consecuencia clínica del uso de antipsicótico a largo plazo que se ha relacionado con supersensibilidad dopaminérgica¹¹⁰, pero también otros posibles mecanismos¹¹¹, y con un mayor riesgo en poblaciones genéticamente vulnerables¹¹².

El riesgo estimado de discinesia tardía con los antipsicóticos de primera generación es de 3%-5% por año de exposición (al menos durante los primeros 5 años)¹¹³, y es

más bajo con los antipsicóticos de segunda generación¹¹⁴. El parkinsonismo incipiente y las dosis de antipsicótico más altas se han relacionado con este efecto secundario¹¹⁵. Un metanálisis reciente estimó una prevalencia media global de 25% en pacientes con esquizofrenia tratados con antipsicóticos, con gran variabilidad que dependía de factores geográficos y relacionados con el tratamiento¹¹⁵.

En algunos estudios se informó que los pacientes con discinesia tardía tienen más riesgo de psicosis de rebote al retirar los antipsicóticos¹¹⁶, aparición de resistencia al tratamiento¹¹⁷ y morbilidad física y mortalidad¹¹⁸, aunque estos resultados no se han reproducido de manera uniforme¹¹⁹. No se ha dilucidado bien el grado en el cual la exposición crónica a antipsicótico desempeña un papel en estos posibles desenlaces relacionados con discinesia tardía (es decir, si además de causar el efecto secundario, el tratamiento antipsicótico crónico desempeña un rol causal en estos desenlaces)¹²⁰.

Los antipsicóticos de segunda generación deberían ser los agentes terapéuticos de mantenimiento de primera opción para reducir el riesgo de discinesia tardía. Dos compuestos, valbenazina y deutetabenazina, fueron aprobados recientemente en Estados Unidos para tratar este efecto secundario del tratamiento antipsicótico y han demostrado una eficacia moderada a alta^{121,122}.

Ha sido un problema teórico el seguimiento del mecanismo hipotetizado que subyace a la discinesia tardía, la supersensibilidad a la dopamina relacionada con la psicosis, sea durante el tratamiento antipsicótico o tras suspender el antipsicótico^{117,123}. La hipótesis es que el bloqueo dopaminérgico crónico que da lugar a la regulación por incremento del receptor de dopamina D2 y la hipersensibilidad dopaminérgica en la vía mesolímbica, puede aumentar el riesgo de recaídas y a la larga reducir la eficacia del antipsicótico.

La psicosis por supersensibilidad a la dopamina fue descrita inicialmente en una serie de 10 informes de casos de pacientes que tuvieron un inicio brusco de psicosis al suspender el tratamiento antipsicótico¹²⁴. La existencia de este fenómeno ha sido controvertible y solo está respaldada por pequeños estudios¹²⁵. No obstante, recientemente ha resurgido el interés en la supersensibilidad a la dopamina como causa potencial del surgimiento de resistencia al tratamiento^{123,124,126,127}. Sin embargo, un metanálisis de RCT no reveló diferencias en las tasas de recaída entre la abstinencia brusca y gradual

del antipsicótico o entre diferentes dosis de antipsicótico antes de la suspensión⁹. Además, si la hipersensibilidad a la dopamina fuese un motivo principal de la falta de eficacia a largo plazo, entonces el agonista parcial de D2, aripiprazol, que no se ha relacionado con la regulación por incremento de los receptores de dopamina D2, al menos en modelos animales adultos¹²⁸, debería relacionarse con tasas de recaídas significativamente menores que los antagonistas de dopamina D2 completos, pero no se dispone de datos que respalden esto^{129,130}.

Comentarios

En general, la discinesia tardía es la consecuencia clínica adversa más clara en el funcionamiento del cerebro del tratamiento antipsicótico a largo plazo que puede estar relacionada con supersensibilidad a la dopamina en un subgrupo de individuos vulnerables. Este riesgo ha de evaluarse al considerar el tratamiento antipsicótico a largo plazo y utilizar estrategias preventivas. Además, se debiera examinar a los pacientes antes de iniciar el tratamiento para determinar si tienen movimientos involuntarios anormales preexistentes.

Otros efectos del tratamiento antipsicótico a largo plazo sobre la estructura y la función del cerebro, sobre todo cambios neuropatológicos y el riesgo de psicosis por supersensibilidad a la dopamina, no se han fundamentado en grado suficiente. La literatura actual no proporciona evidencia congruente que respalde cambios funcionales y estructurales irreversibles en el cerebro como una consecuencia del tratamiento antipsicótico a largo plazo, a no ser por la discinesia tardía.

EL ROL QUE DESEMPEÑAN LAS ESTRATEGIAS PSICOSOCIALES EN MODIFICAR EL COCIENTE RIESGO-BENEFICIO DE LOS ANTIPSICÓTICOS

Si bien la reducción de los síntomas y la respuesta, así como la prevención de las recaídas son resultados relevantes, el restablecimiento funcional es un objetivo preeminente del tratamiento de la esquizofrenia³⁹. Lamentablemente, cuando se utilizan criterios basados en dominios clínicos y sociales, las tasas de restablecimiento en la esquizofrenia persisten bajas, con una mediana derivada de estudios metanalíticos de un 13,5% en cinco décadas, sin mejora en el curso del tiempo (aunque solo dos estudios contribu-

yeron con datos en la última década)¹³¹. Aunque en un metanálisis antes mencionado⁹, el tratamiento de mantenimiento antipsicótico fue superior al placebo para prevenir las recaídas con un NNT = 3, las tasas de utilización no fueron diferentes, lo que apunta a la necesidad de intervenciones psicosociales para lograr mejores resultados funcionales.

Un metanálisis reciente reveló una relación pequeña a mediana significativa entre los resultados clínicos y el restablecimiento funcional, pero los síntomas psicóticos — que son el principal objetivo de la medicación antipsicótica— mostraron una correlación más pequeña de los síntomas afectivos con el restablecimiento funcional¹³². Esos datos subrayan que los antipsicóticos por sí solos son insuficientes y que se necesitan tratamientos psicosociales multimodales complementarios para ayudar a estabilizar a los pacientes a que logren los objetivos de restablecimiento funcional¹³³.

El Equipo de Investigación de Resultados en Pacientes con Esquizofrenia (PORT)¹³⁴ analizó la evidencia que respalda una amplia gama de intervenciones psicosociales para el tratamiento a largo plazo de la esquizofrenia. El comité recomendó ocho intervenciones psicosociales con diversas indicaciones y para diferentes poblaciones. De estas, se recomendó específicamente la psicoterapia cognitiva conductual (CBT), con evidencia que respalda su eficacia para reducir los síntomas positivos, negativos y generales en individuos tratados con fármacos antipsicóticos¹³⁵. Aunque uno de los objetivos de la CBT es la psicoeducación para el cumplimiento de la medicación antipsicótica, la eficacia de la CBT para mejorar esta variable no ha sido concluyente¹³⁶.

Resulta interesante que la evidencia que respalda la eficacia de la CBT en reducir los síntomas psicóticos en individuos que no toman medicación antipsicótica¹³⁷, o personas cuyos síntomas no responden al tratamiento antipsicótico^{138,139}, ha sido más congruente. Este hallazgo parece indicar que el efecto de la CBT va más allá de mejorar el cumplimiento de la medicación antipsicótica, y tiene un efecto antipsicótico por sí mismo. Sin embargo, a nuestro entender, no ha habido comparaciones directas de la CBT con las estrategias de reducción de dosis de antipsicótico a largo plazo, que proporcionen datos sobre la CBT como una sustitución parcial o total del tratamiento antipsicótico a largo plazo¹³⁹.

Los tratamientos psicosociales basados en la familia fueron otras de las interven-

ciones recomendadas por el PORT en la esquizofrenia, con datos de que reduce las recaídas y rehospitalizaciones, y mejora el cumplimiento del tratamiento¹³⁴. Estas intervenciones se basan en psicoeducación y por lo general no se conciben como alternativas parciales o totales a los antipsicóticos, sino más bien como aumento. En un estudio chino a gran escala que aleatorizó a pacientes con primer episodio para que recibieran tratamiento antipsicótico solo o aumentado con intervenciones en la familia durante un año, los del grupo con aumento del tratamiento tuvieron menos probabilidades de suspender los antipsicóticos, mostraron más mejoras en la percepción, funcionamiento social y actividades de la vida cotidiana, así como acceso a empleo o educación¹⁴⁰. Estos resultados se han reproducido sustancialmente¹⁴¹. En un estudio en que se comparó aumentar las intervenciones en la familia y dosis regular o reducida de antipsicótico, los tratados con antipsicóticos en dosis baja y terapia familiar, tuvieron más probabilidades de recaídas que los tratados con terapia familiar y dosis de antipsicótico regular¹⁴².

En tiempos más recientes, el estudio RAISE-ETP (Restablecimiento Después de un Episodio Inicial de Esquizofrenia - Programa de Tratamiento Temprano), se evaluó la factibilidad y la eficacia de la integración de diversas intervenciones psicosociales y farmacológicas en el tratamiento de 404 pacientes con primer episodio psicótico en 34 clínicas de la población en Estados Unidos¹³³. En este estudio se comparó la atención especializada coordinada (que incluyó psicoterapia basada en CBT, educación y apoyo de la familia, apoyo a la educación o al empleo y farmacoterapia guiada) con el tratamiento habitual, demostrándose superioridad de la primera en mejorar la calidad de vida, mayor tiempo en actividades de educación o laborales y reducción de la gravedad de los síntomas¹³³.

Dado que la farmacoterapia también fue diferente entre las dos condiciones comparadas, es difícil llegar a conclusiones firmes relacionadas con los efectos de modalidades específicas. Sin embargo, parece improbable que las intervenciones psicosociales incluidas en la atención especializada coordinada pudieran servir de sustitución a los medicamentos, más que como una estrategia de aumento eficaz, dada la falta de diferencias en la dosis de antipsicóticos utilizada entre los dos grupos¹⁴³.

Aunque las intervenciones psicosociales parecen ser estrategias complementarias eficaces, más que alternativas parciales o totales a los antipsicóticos, pueden ayudar a mejorar el cociente riesgo-beneficio de los antipsicóticos a largo plazo al mejorar los resultados sintomáticos y psicosociales y al reducir el riesgo de efectos secundarios cardiometabólicos. Un metanálisis de diversas intervenciones no farmacológicas, que fluctuaron desde estilo de vida saludable e intervenciones en la conducta hasta las psicoterapias basadas en CBT, demostraron su eficacia para reducir significativamente el peso corporal, el índice de masa corporal y los lípidos séricos relacionados con el uso de antipsicóticos¹⁴⁴. Algunas de estas ventajas persistieron en el curso del tiempo. Lamentablemente, las dificultades en la participación limitan la eficacia de estas intervenciones^{145,146}.

Comentarios

Las intervenciones psicosociales son estrategias adyuvantes eficaces para el tratamiento de la esquizofrenia, sobre todo las intervenciones basadas en CBT, que parecen tener efectos antipsicóticos independientemente de que mejoran el cumplimiento de la medicación antipsicótica. Estas intervenciones pueden incrementarse eficazmente más allá del ámbito académico.

Los datos parecen indicar que las intervenciones psicosociales pueden mejorar el cociente riesgo-beneficio a largo plazo de los antipsicóticos, al mejorar los resultados funcionales y enfocados en el restablecimiento y al reducir la morbilidad relacionada con el tratamiento antipsicótico, en vez de necesariamente permitir una disminución de las dosis de antipsicóticos.

DIFERENCIAS INDIVIDUALES EN EL COCIENTE RIESGO-BENEFICIO DEL TRATAMIENTO ANTIPSICÓTICO A LARGO PLAZO

Aunque el diagnóstico de esquizofrenia se ha relacionado con un desenlace desfavorable y necesidad de tratamiento antipsicótico a largo plazo, la heterogeneidad en la respuesta y la evolución de la enfermedad han dado lugar a llamados para ampliar la perspectiva hacia un síndrome de psicosis con patrones de resultados variables^{147,148}. Algunos estudios indican que una minoría de los pacientes posiblemente podría suspender el tratamiento antipsicótico sin riesgo de recaída.

La literatura indica que esto se aplicaría a 4%-30% de los pacientes que se estabilizan después de un episodio agudo^{43,48,52,149,150}.

Este rango variable probablemente refleja heterogeneidad en poblaciones estudiadas, criterios para diagnóstico y recaída, duración del seguimiento y exposición a intervenciones no farmacológicas. Por consiguiente, necesitamos mejores datos epidemiológicos y factores predictores de la suspensión satisfactoria de antipsicótico en pacientes que presentan un síndrome psicótico compatible con un diagnóstico de esquizofrenia. Algunos estudios han identificado el inicio brusco y edad mayor, género femenino, mayores puntuaciones en GAF, trabajo, tener una pareja, vivir en forma independiente y la falta de abuso de sustancias, como factores predictores importantes de mejores desenlaces^{43,149}, mientras que otros no han podido encontrar algunos factores predictores importantes⁵².

Sin embargo, una observación más consistente es que la suspensión satisfactoria previa del antipsicótico produce la suspensión exitosa durante el seguimiento^{13,43,48,149}. Este hallazgo indica que una minoría de individuos con síndrome psicótico que cumple los criterios de esquizofrenia puede suspender satisfactoriamente el tratamiento antipsicótico, y el riesgo de recaída probablemente disminuye a medida que pasan por un periodo crítico de alto riesgo para la recaída. Sin embargo, hasta ahora no se dispone de un método basado en evidencia fiable que permita identificar a estos individuos.

Sin embargo, esta cuestión puede beneficiarse de la investigación que se está realizando para predecir a nivel de paciente la respuesta al tratamiento. Recientemente se ha identificado una amplia gama de factores predictores que incluyen perspectivas genéticas¹⁵¹ y neuroimágenes¹⁵²⁻¹⁵⁴. Asimismo, se han desarrollado puntuaciones de riesgo individual con base en variables clínicas para predecir la transición desde el alto riesgo clínico para la psicosis hasta la psicosis supraumbral¹⁵⁵, y en futuras investigaciones se podrían desarrollar modelos similares para predecir la respuesta al tratamiento. En la actualidad, pese a algunos hallazgos promisorios, el campo no está listo para aplicar los factores predictores de la respuesta a antipsicóticos a nivel de paciente en el tratamiento aplicado en la vida real¹⁵⁶. La investigación futura igualmente debería abordar el desarrollo de modelos de predicción para la suspensión satisfactoria del tratamiento.

Comentarios

Hasta ahora no se dispone de una estrategia basada en evidencia que nos permita identificar a individuos que se beneficiarían de la reducción de la dosis de antipsicótico o de la suspensión con un incremento mínimo en el riesgo de recaídas. La investigación futura ha de capitalizar los avances recientes en los predictores de la respuesta al tratamiento a nivel de paciente para identificar a las personas con bajo riesgo.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En general, se ha de recomendar el tratamiento de mantenimiento antipsicótico a mediano plazo (es decir, 1-3 años), ya que hay datos sólidos que respaldan la eficacia de los antipsicóticos en reducir las recaídas en este lapso de tiempo. Los datos sobre los resultados a largo plazo son más equívocos y aunque el efecto de los antipsicóticos parece disminuir con el tiempo, este podría ser un artefacto de los diseños de estudio a largo plazo. Aumentar el incumplimiento y la causalidad inversa puede desempeñar un papel significativo en las tendencias observadas en el tiempo, mientras que las hipótesis alternativas, como la psicosis por supersensibilidad a la dopamina, están menos fundamentadas.

Además, los hallazgos de mortalidad y neuropatológicos no respaldan la acumulación del daño por la dosis y duración de antipsicótico acumulada (con excepción de la discinesia tardía). Por el contrario, el tratamiento de mantenimiento antipsicótico a largo plazo invariablemente se ha relacionado con menor mortalidad por todas las causas y por causas específicas, en comparación con la suspensión del antipsicótico en muestras nacionales considerables y representativas de pacientes con esquizofrenia.

Pese a la falta de estudios aleatorizados controlados con placebo a largo plazo y la incertidumbre residual con respecto a un subgrupo de pacientes que cumplen los criterios para la esquizofrenia y que solo pueden estar presentando un solo episodio psicótico, es aceptable recomendar el tratamiento antipsicótico a largo plazo (es decir, más de tres años), aunque con varias sugerencias adicionales. El tratamiento antipsicótico continuado con un 50% o más de la dosis diaria definida en forma estándar debería implementarse (utilizar dosis más pequeñas que estas aumenta el riesgo de recaídas). Los LAI deberían priorizarse para minimizar las

brechas en el cumplimiento del tratamiento, o por lo menos reconocerlas, permitiendo intervenciones adicionales para continuar el tratamiento adecuado. Los antipsicóticos de segunda generación han de preferirse con respecto a los de primera generación, para reducir el riesgo de discinesia tardía. Las intervenciones psicosociales, sobre todo la CBT y las intervenciones basadas en la familia son útiles como complemento, aun cuando haya síntomas residuales o resistentes al tratamiento, pero estos tratamientos no sustituyen al tratamiento antipsicótico. Algunas intervenciones en la conducta también se pueden utilizar para reducir algunos de los efectos negativos del tratamiento antipsicótico continuado (es decir, efectos secundarios metabólicos).

En pacientes que han logrado la suspensión satisfactoria del antipsicótico durante menos de un año, se recomienda la vigilancia cercana, teniendo presente que solo una minoría puede suspender con éxito los antipsicóticos. No se dispone de métodos basados en evidencia para identificar a los individuos que pueden tratarse satisfactoriamente con dosis de antipsicótico de menos del 50% de la dosis estándar, o que puedan suspender sin riesgo los antipsicóticos. Por consiguiente, la recomendación para continuar el tratamiento a largo plazo se aplica a los pacientes en general. Aunque se reconoce que la toma de decisiones compartida es relevante, los profesionales clínicos deberían utilizar los datos disponibles y comentar los riesgos de la enfermedad y el costo biopsicosocial relacionado con las recaídas, por contraposición a los riesgos del tratamiento antipsicótico, y claramente presentar la probabilidad de recaída cuando se suspende o se continúa el tratamiento antipsicótico. Aunque la incertidumbre es máxima después del primer episodio de psicosis, tras un segundo episodio los argumentos para el tratamiento de mantenimiento con antipsicóticos son incluso mayores.

En la investigación futura se han de incluir modelos predictivos de la suspensión satisfactoria del tratamiento además de la predicción de la respuesta al mismo.

AGRADECIMIENTO

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

BIBLIOGRAFÍA

- Kahn RS, Sommer IE, Murray RM et al. Schizophrenia. *Nat Rev Dis Primer* 2015;1:15067.
- Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, 2nd ed. *Am J Psychiatry* 2004;161(Suppl. 2):1-56.
- Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010;36:71-93.
- Crockford D, Addington D. Canadian schizophrenia guidelines: schizophrenia and other psychotic disorders with coexisting substance use disorders. *Can J Psychiatry* 2017;62:624-34.
- Galletly C, Castle D, Dark F et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2016;50:410-72.
- Davis JM, Matalon L, Watanabe MD et al. Depot antipsychotic drugs. Place in therapy. *Drugs* 1994;47:741-73.
- Kissling W. The current unsatisfactory state of relapse prevention in schizophrenic psychoses – suggestions for improvement. *Clin Neuropharmacol* 1991;14(Suppl. 2): S33-44.
- Leucht S, Barnes TRE, Kissling W et al. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2003;160:1209-22.
- Leucht S, Tardy M, Komossa K et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379:2063-71.
- Leucht S, Cipriani A, Spinelli L et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013;382:951-62.
- Takeuchi H, Suzuki T, Uchida H et al. Antipsychotic treatment for schizophrenia in the maintenance phase: a systematic review of the guidelines and algorithms. *Schizophr Res* 2012;134:219-25.
- Murray RM, Quattrone D, Natesan S et al. Should psychiatrists be more cautious about the long-term prophylactic use of antipsychotics? *Br J Psychiatry* 2016;209:361-5.
- Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D et al. Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/ discontinuation or maintenance treatment strategy: long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2013;70:913-20.
- Harrow M, Jobe TH, Faull RN. Does treatment of schizophrenia with antipsychotic medications eliminate or reduce psychosis? A 20-year multi-follow-up study. *Psychol Med* 2014;44:3007-16.
- Harrow M, Jobe TH, Faull RN et al. A 20-year multi-followup longitudinal study assessing whether antipsychotic medications contribute to work functioning in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2017;256:267-74.
- Samaha A-N, Seeman P, Stewart J et al. “Breakthrough” dopamine supersensitivity during ongoing antipsychotic treatment leads to treatment failure over time. *J Neurosci* 2007;27:2979-86.
- Moncrieff J. Antipsychotic maintenance treatment: time to rethink? *PLoS Med* 2015;12:e1001861.
- Goff DC, Falkai P, Fleischhacker WW et al. The long-term effects of antipsychotic medication on clinical course in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2017;174: 840-9.
- Gotzsche PC, Young AH, Crace J. Does long term use of psychiatric drugs cause more harm than good? *BMJ* 2015;350: h2435.
- Correll CU, Kishimoto T, Nielsen J et al. Quantifying clinical relevance in the treatment of schizophrenia. *Clin Ther* 2011;33:B16-39.
- Kane JM, Kishimoto T, Correll CU. Assessing the comparative effectiveness of long-acting injectable vs. oral antipsychotic medications in the prevention of relapse provides a case study in comparative effectiveness research in psychiatry. *J Clin Epidemiol* 2013;66(Suppl.8):S37-41.
- Correll CU, Kishimoto T, Kane JM. Randomized controlled trials in schizophrenia: opportunities, limitations, and trial design alternatives. *Dialogues Clin Neurosci* 2011;13:155-72.
- Kane JM, Kishimoto T, Correll CU. Non-adherence to medication in patients with psychotic disorders: epidemiology, contributing factors and management strategies. *World Psychiatry* 2013;12:216-26.
- Valenstein M, Ganoczy D, McCarthy JF et al. Antipsychotic adherence over time among patients receiving treatment for schizophrenia: a retrospective review. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1542-50.
- Rajagopalan K, Wade S, Meyer N et al. Realworld adherence assessment of lurasidone and other oral atypical antipsychotics among patients with schizophrenia: an administrative claims analysis. *Curr Med Res Opin* 2017;33:813-20.
- Lopez LV, Shaikh A, Merson J et al. Accuracy of clinician assessments of medication status in the emergency setting: a comparison of clinician assessment of antipsychotic usage and plasma level determination. *J Clin Psychopharmacol* 2017; 37:310-4.
- Alvarez-Jimenez M, Priede A, Hetrick SE et al. Risk factors for relapse following treatment for first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Schizophr Res* 2012; 139:116-28.
- Winton-Brown TT, Elanjithara T, Power P et al. Five-fold increased risk of relapse following breaks in antipsychotic treatment of first episode psychosis. *Schizophr Res* 2017;179:50-6.
- Schoeler T, Petros N, Di Forti M et al. Poor medication adherence and risk of relapse associated with continued cannabis use in patients with first-episode psychosis: a prospective analysis. *Lancet Psychiatry* 2017;4:627-33.

30. Novick D, Haro JM, Suarez D et al. Predictors and clinical consequences of non-adherence with antipsychotic medication in the outpatient treatment of schizophrenia. *Psychiatry Res* 2010;176:109-13.
31. Kishimoto T, Robenzadeh A, Leucht C et al. Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: a meta-analysis of randomized trials. *Schizophr Bull* 2014;40:192-213.
32. Kishimoto T, Nitta M, Borenstein M et al. Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of mirror-image studies. *J Clin Psychiatry* 2013;74:957-65.
33. Barnes TRE, Drake RJ, Dunn G et al. Effect of prior treatment with antipsychotic long-acting injection on randomised clinical trial treatment outcomes. *Br J Psychiatry* 2013;203:215-20.
34. Voss EA, Ryan PB, Stang PE et al. Switching from risperidone long-acting injectable to paliperidone long-acting injectable or oral antipsychotics: analysis of a Medicaid claims database. *Int Clin Psychopharmacol* 2015;30:151-7.
35. Kishimoto T, Hagi K, Nitta M et al. Effectiveness of long-acting injectable vs oral antipsychotics in patients with schizophrenia: a meta-analysis of prospective and retrospective cohort studies. *Schizophr Bull* (in press).
36. 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.
37. Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Majak M et al. Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 29823 patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2017;74:686-93.
38. Misawa F, Kishimoto T, Hagi K et al. Safety and tolerability of long-acting injectable versus oral antipsychotics: a meta-analysis of randomized controlled studies comparing the same antipsychotics. *Schizophr Res* 2016;176:220-30.
39. Carbon M, Correll CU. Clinical predictors of therapeutic response to antipsychotics in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci* 2014;16:505-24.
40. Kotov R, Fochtmann L, Li K et al. Declining clinical course of psychotic disorders over the two decades following first hospitalization: evidence from the Suffolk County Mental Health Project. *Am J Psychiatry* 2017;174:1064-74.
41. Husa AP, Rannikko I, Moilanen J et al. Lifetime use of antipsychotic medication and its relation to change of verbal learning and memory in midlife schizophrenia – an observational 9-year follow-up study. *Schizophr Res* 2014;158:134-41.
42. Moilanen J, Haapea M, Miettunen J et al. Characteristics of subjects with schizophrenia spectrum disorder with and without antipsychotic medication – A 10-year follow-up of the Northern Finland 1966 Birth Cohort study. *Eur Psychiatry* 2013;28:53-8.
43. Gotfredsen DR, Wils RS, Hjorthøj C et al. Stability and development of psychotic symptoms and the use of antipsychotic medication – long-term follow-up. *Psychol Med* 2017;47:2118-29.
44. Wils RS, Gotfredsen DR, Hjorthøj C et al. Antipsychotic medication and remission of psychotic symptoms 10 years after a first-episode psychosis. *Schizophr Res* 2017;182:42-8.
45. Ran M-S, Weng X, Chan CL-W et al. Different outcomes of never-treated and treated patients with schizophrenia: 14-year follow-up study in rural China. *Br J Psychiatry* 2015;207:495-500.
46. Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Torniainen M et al. Mortality and cumulative exposure to antipsychotics, antidepressants, and benzodiazepines in patients with schizophrenia: an observational follow-up study. *Am J Psychiatry* 2016;173:600-6.
47. 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.
48. Wunderink L, Nienhuis FJ, Sytema S et al. Guided discontinuation versus maintenance treatment in remitted first-episode psychosis: relapse rates and functional outcome. *J Clin Psychiatry* 2007;68:654-61.
49. Uchida H, Suzuki T, Takeuchi H et al. Low dose vs standard dose of antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: meta-analysis. *Schizophr Bull* 2011;37:788-99.
50. World Health Organization. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2017. <http://www.whocc.no/atcddd/>.
51. Takeuchi H, Suzuki T, Remington G et al. Effects of risperidone and olanzapine dose reduction on cognitive function in stable patients with schizophrenia: an open-label, randomized, controlled, pilot study. *Schizophr Bull* 2013;39:993-8.
52. Mayoral-van Son J, de la Foz VO, Martinez-Garcia O et al. Clinical outcome after antipsychotic treatment discontinuation in functionally recovered first-episode nonaffective psychosis individuals: a 3-year naturalistic followup study. *J Clin Psychiatry* 2016;77:492-500.
53. 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.
54. 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.
55. Correll CU, Solmi M, Veronese N et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry* 2017;16:163-80.
56. Stubbs B, Koyanagi A, Veronese N et al. Physical multimorbidity and psychosis: comprehensive cross sectional analysis including 242,952 people across 48 low- and middle income countries. *BMC Med* 2016;14:189.
57. Vancampfort D, Correll CU, Galling B et al. Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale metaanalysis. *World Psychiatry* 2016;15:166-74.
58. Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ et al. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry* 2015;14:339-47.
59. Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J et al. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry* 2015;14:119-36.
60. 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.
61. Vancampfort D, Firth J, Schuch FB et al. Sedentary behavior and physical activity levels in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a global systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry* 2017;16:308-15.
62. Leucht S, Burkard T, Henderson J et al. Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 2007;116:317-33.
63. Liu NH, Daumit GL, Dua T et al. Excess mortality in persons with severe mental disorders: a multilevel intervention framework and priorities for clinical practice, policy and research agendas. *World Psychiatry* 2017;16:30-40.
64. Hjorthøj C, Stürup AE, McGrath JJ. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2017;4:295-301.
65. Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1123-31.
66. Olfson M, Gerhard T, Huang C et al. Premature mortality among adults with schizophrenia in the United States. *JAMA Psychiatry* 2015;72:1172-81.
67. Rubio JM, Correll CU. Duration and relevance of untreated psychiatric disorders, I: Psychotic disorders. *J Clin Psychiatry* 2017;78:358-9.
68. Fekadu A, Medhin G, Kebede D et al. Excess mortality in severe mental illness: 10-year population-based cohort study in rural Ethiopia. *Br J Psychiatry* 2015;206:289-96.
69. Ran MS, Chan CL, Chen EY et al. Differences in mortality and suicidal behaviour between treated and never-treated people with

- schizophrenia in rural China. *Br J Psychiatry* 2009;195:126-31.
70. Charlson FJ, Baxter AJ, Dua T et al. Excess mortality from mental, neurological, and substance use disorders in the Global Burden of Disease Study 2010. In: Patel V, Chisholm D, Dua T et al (eds). *Mental, neurological, and substance use disorders: disease control priorities*, 3rd ed. Washington: International Bank for Reconstruction and Development/World Bank, 2016.
 71. Ponnudurai R, Jayakar J, Sathiya Sekaran B. Assessment of mortality and marital status of schizophrenic patients over a period of 13 years. *Indian J Psychiatry* 2006;48:84-7.
 72. Casey DE, Haupt DW, Newcomer JW et al. Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2004;65(Suppl. 7):4-18.
 73. Crump C, Winkleby MA, Sundquist K et al. Comorbidities and mortality in persons with schizophrenia: a Swedish national cohort study. *Am J Psychiatry* 2013;170: 324-33.
 74. Lahti M, Tiihonen J, Wildgust H et al. Cardiovascular morbidity, mortality and pharmacotherapy in patients with schizophrenia. *Psychol Med* 2012;42:2275-85.
 75. Vermeulen J, van Rooijen G, Doedens P et al. Antipsychotic medication and long-term mortality risk in patients with schizophrenia; a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2017;47: 2217-28.
 76. Torniainen M, Mittendorfer-Rutz E, Tanskanen A et al. Antipsychotic treatment and mortality in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2015;41:656-63.
 77. Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Alexander-K et al. Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia. Presented at the 30th Congress of the European College of Neuropsychopharmacology, Paris, September 2017.
 78. Rubio JM, Correll CU. Reduced all-cause mortality with antipsychotics and antidepressants compared to increased all-cause mortality with benzodiazepines in patients with schizophrenia observed in naturalistic treatment settings. *Evid Based Ment Health* 2017;20:e6.
 79. Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD et al. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet* 1976;2:924-6.
 80. Bakhshi K, Chance SA. The neuropathology of schizophrenia: a selective review of past studies and emerging themes in brain structure and cytoarchitecture. *Neuroscience* 2015;303:82-102.
 81. Honea R, Crow TJ, Passingham D et al. Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Am J Psychiatry* 2005;162:2233-45.
 82. Crow TJ, Chance SA, Priddle TH et al. Laterality interacts with sex across the schizophrenia/ bipolarity continuum: an interpretation of meta-analyses of structural MRI. *Psychiatry Res* 2013;210:1232-44.
 83. Zhang W, Deng W, Yao L et al. Brain structural abnormalities in a group of never-medicated patients with long-term schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2015;172: 995-1003.
 84. Harrisberger F, Buechler R, Smieskova R et al. Alterations in the hippocampus and thalamus in individuals at high risk for psychosis. *NPJ Schizophr* 2016;2:16033.
 85. McIntosh AM, Owens DC, Moorhead WJ et al. Longitudinal volume reductions in people at high genetic risk of schizophrenia as they develop psychosis. *Biol Psychiatry* 2011;69:953-8.
 86. Takayanagi Y, Kulason S, Sasabayashi D et al. Reduced thickness of the anterior cingulate cortex in individuals with an at-risk mental state who later develop psychosis. *Schizophr Bull* 2017;43:907-13.
 87. Weinberger DR, McClure RK. Neurotoxicity, neuroplasticity, and magnetic resonance imaging morphometry: what is happening in the schizophrenic brain? *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:553-8.
 88. Mathalon DH, Rapoport JL, Davis KL et al. Neurotoxicity, neuroplasticity, and magnetic resonance imaging morphometry. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:846-8.
 89. Pakkenberg B. Total nerve cell number in neocortex in chronic schizophrenics and controls estimated using optical disectors. *Biol Psychiatry* 1993;34:768-72.
 90. Selemon LD, Rajkowska G, Goldman-Rakic PS. Elevated neuronal density in prefrontal area 46 in brains from schizophrenic patients: application of a three-dimensional, stereologic counting method. *J Comp Neurol* 1998;392:402-12.
 91. Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain J Neurol* 1999;122(Pt. 4):593-624.
 92. Hajima SV, Van Haren N, Cahn W et al. Brain volumes in schizophrenia: a meta-analysis in over 18 000 subjects. *Schizophr Bull* 2013;39:1129-38.
 93. Swayze VW, Andersen A, Arndt S et al. Reversibility of brain tissue loss in anorexia nervosa assessed with a computerized Talairach 3-D proportional grid. *Psychol Med* 1996;26:381-90.
 94. Pfefferbaum A, Sullivan EV, Mathalon DH et al. Longitudinal changes in magnetic resonance imaging brain volumes in abstinent and relapsed alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1995;19:1177-91.
 95. Schroth G, Naegele T, Klose U et al. Reversible brain shrinkage in abstinent alcoholics, measured by MRI. *Neuroradiology* 1988;30:385-9.
 96. Gordon N. Apparent cerebral atrophy in patients on treatment with steroids. *Dev Med Child Neurol* 1980;22:502-6.
 97. Vita A, De Peri L, Deste G et al. The effect of antipsychotic treatment on cortical gray matter changes in schizophrenia: does the class matter? A meta-analysis and meta-regression of longitudinal magnetic resonance imaging studies. *Biol Psychiatry* 2015;78:403-12.
 98. Brugger S, Howes OD. Heterogeneity and homogeneity of regional brain structure in schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2017;74:1104-11.
 99. Fusar-Poli P, Smieskova R, Kempton MJ et al. Progressive brain changes in schizophrenia related to antipsychotic treatment? A metaanalysis of longitudinal MRI studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2013;37:1680-91.
 100. van Erp TGM, Hibar DP, Rasmussen JM et al. Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. *Mol Psychiatry* 2016;21:547-53.
 101. Leung M, Cheung C, Yu K et al. Gray matter in first-episode schizophrenia before and after antipsychotic drug treatment. Anatomical likelihood estimation meta-analyses with sample size weighting. *Schizophr Bull* 2011;37:199-211.
 102. Boonstra G, van Haren NEM, Schnack HG et al. Brain volume changes after withdrawal of atypical antipsychotics in patients with first-episode schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31:146-53.
 103. Ho BC, Andreasen NC, Ziebell S et al. Longterm antipsychotic treatment and brain volumes: a longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:128-37.
 104. Andreasen NC, Liu D, Ziebell S et al. Relapse duration, treatment intensity, and brain tissue loss in schizophrenia: a prospective longitudinal MRI study. *Am J Psychiatry* 2013;170:609-15.
 105. Ahmed M, Cannon DM, Scanlon C et al. Progressive brain atrophy and cortical thinning in schizophrenia after commencing clozapine treatment. *Neuropsychopharmacology* 2015;40:2409-17.
 106. Lieberman J, Chakos M, Wu H et al. Longitudinal study of brain morphology in first episode schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001;49:487-99.
 107. Lesh TA, Tanase C, Geib BR et al. A multimodal analysis of antipsychotic effects on brain structure and function in first-episode schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2015;72:226-34.
 108. Burt DR, Creese I, Snyder SH. Antischizophrenic drugs: chronic treatment elevates dopamine receptor binding in brain. *Science* 1977;196:326-8.
 109. Silvestri S, Seeman MV, Negrete JC et al. Increased dopamine D2 receptor binding after long-term treatment with antipsychotics in humans: a clinical PET study. *Psychopharmacology* 2000;152:174-80.
 110. Klawans HL, Goetz CG, Perlik S. Tardive dyskinesia: review and update. *Am J Psychiatry* 1980;137:900-8.
 111. Lohr JB, Kuczenski R, Niculescu AB. Oxidative mechanisms and tardive dyskinesia. *CNS Drugs* 2003;17:47-62.
 112. Bakker PR, van Harten PN, van Os J. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia and polymorphic variations in COMT, DRD2, CYP1A2 and MnSOD genes: a meta-analysis of pharmacogenetic interactions. *Mol Psychiatry* 2008;13:544-56.

113. Kane JM, Woerner M, Weinhold P et al. A prospective study of tardive dyskinesia development: preliminary results. *J Clin Psychopharmacol* 1982;2:345-9.
114. 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.
115. Carbon M, Hsieh C-H, Kane JM et al. Tardive dyskinesia prevalence in the period of second-generation antipsychotic use: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2017;78:e264-78.
116. Lieberman JA, Alvir J, Geisler S et al. Methylphenidate response, psychopathology and tardive dyskinesia as predictors of relapse in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1994;11:107-18.
117. Yamanaka H, Kanahara N, Suzuki T et al. Impact of dopamine supersensitivity psychosis in treatment-resistant schizophrenia: an analysis of multi-factors predicting long-term prognosis. *Schizophr Res* 2016;170:252-8.
118. Youssef HA, Waddington JL. Morbidity and mortality in tardive dyskinesia: associations in chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1987;75:74-7.
119. Apud JA, Egan MF, Wyatt RJ. Neuroleptic withdrawal in treatment-resistant patients with schizophrenia: tardive dyskinesia is not associated with supersensitive psychosis. *Schizophr Res* 2003;63:151-60.
120. Kane JM. Tardive dyskinesia circa 2006. *Am J Psychiatry* 2006;163:1316-8.
121. Kane JM, Correll CU, Liang GS et al. Efficacy of valbenazine (nbi-98854) in treating subjects with tardive dyskinesia and schizophrenia or schizoaffective disorder. *Psychopharmacol Bull* 2017;47: 69-76.
122. Fernandez HH, Factor SA, Hauser RA et al. Randomized controlled trial of deutetrabenazine for tardive dyskinesia: the ARM-TD study. *Neurology* 2017;88: 2003-10.
123. Kimura H, Kanahara N, Komatsu N et al. A prospective comparative study of risperidone long-acting injectable for treatment-resistant schizophrenia with dopamine supersensitivity psychosis. *Schizophr Res* 2014;155:52-8.
124. Chouinard G, Jones BD. Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis: clinical and pharmacologic characteristics. *Am J Psychiatry* 1980;137:16-21.
125. Moncrieff J. Does antipsychotic withdrawal provoke psychosis? Review of the literature on rapid onset psychosis (supersensitivity psychosis) and withdrawal-related relapse. *Acta Psychiatr Scand* 2006;114:3-13.
126. Nakata Y, Kanahara N, Iyo M. Dopamine supersensitivity psychosis in schizophrenia: concepts and implications in clinical practice. *J Psychopharmacol* 2017;31: 1511-8.
127. Yin J, Barr AM, Ramos-Miguel A et al. Antipsychotic induced dopamine supersensitivity psychosis: a comprehensive review. *Curr Neuropharmacol* 2017;15:174-83.
128. Koener B, Goursaud S, Van De Stadt M et al. Pharmacological blockade of dopamine D2 receptors by aripiprazole is not associated with striatal sensitization. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2011;383:65-77.
129. Kane JM, Osuntokun O, Kryzhanovskaya LA et al. A 28-week, randomized, double-blind study of olanzapine versus aripiprazole in the treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2009;70:572-81.
130. Stauffer V, Ascher-Svanum H, Liu L et al. Maintenance of response with atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a post-hoc analysis of 5 double-blind, randomized clinical trials. *BMC Psychiatry* 2009;9:13.
131. Jäskeläinen E, Juola P, Hirvonen N et al. A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013;39:1296-306.
132. Van Eck RM, Burger TJ, Vellinga A et al. The relationship between clinical and personal recovery in patients with schizophrenia spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* (in press).
133. Kane JM, Robinson DG, Schooler NR et al. Comprehensive versus usual community care for first-episode psychosis: 2-year outcomes from the NIMH RAISE Early Treatment Program. *Am J Psychiatry* 2016;173:362-72.
134. Dixon LB, Dickerson F, Bellack AS et al. The 2009 schizophrenia PORT psychosocial treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010;36:48-70.
135. Wykes T, Steel C, Everitt B et al. Cognitive behavior therapy for schizophrenia: effect sizes, clinical models, and methodological rigor. *Schizophr Bull* 2008;34:523-37.
136. Turkington D, Kingdon D, Weiden PJ. Cognitive behavior therapy for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2006;163:365-73.
137. Morrison AP, Turkington D, Pyle M et al. Cognitive therapy for people with schizophrenia spectrum disorders not taking antipsychotic drugs: a single-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2014;383: 1395-403.
138. Sensky T, Turkington D, Kingdon D et al. A randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy for persistent symptoms in schizophrenia resistant to medication. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:165-72.
139. Burns AMN, Erickson DH, Brenner CA. Cognitive-behavioral therapy for medication resistant psychosis: a meta-analytic review. *Psychiatr Serv* 2014;65:874-80.
140. Guo X, Zhai J, Liu Z et al. Effect of antipsychotic medication alone vs combined with psychosocial intervention on outcomes of early-stage schizophrenia: a randomized, 1-year study. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:895-904.
141. Pilling S, Bebbington P, Kuipers E et al. Psychological treatments in schizophrenia: I. Meta-analysis of family intervention and cognitive behaviour therapy. *Psychol Med* 2002;32:763-82.
142. Schooler NR, Keith SJ, Severe JB et al. Relapse and rehospitalization during maintenance treatment of schizophrenia. The effects of dose reduction and family treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54: 453-63.
143. Robinson DG, Schooler NR, Correll CU et al. Psychopharmacological treatment in the RAISE-ETP study: outcomes of a manual and computer decision support system-based intervention. *Am J Psychiatry* 2018;175:169-79.
144. Caemmerer J, Correll CU, Maayan L. Acute and maintenance effects of non-pharmacologic interventions for antipsychotic associated weight gain and metabolic abnormalities: a meta-analytic comparison of randomized controlled trials. *Schizophr Res* 2012;140:159-68.
145. Speyer H, Nørgaard HCB, Birk M et al. The CHANGE trial: no superiority of lifestyle coaching plus care coordination plus treatment as usual compared to treatment as usual alone in reducing risk of cardiovascular disease in adults with schizophrenia spectrum disorders and abdominal obesity. *World Psychiatry* 2016; 15:155-65.
146. Jakobsen AS, Speyer H, Nørgaard HCB et al. Effect of lifestyle coaching versus care coordination versus treatment as usual in people with severe mental illness and overweight: two years follow-up of the randomized CHANGE trial. *PLoS One* 2017;12:e0185881.
147. Guloksuz S, van Os J. The slow death of the concept of schizophrenia and the painful birth of the psychosis spectrum. *Psychol Med* 2018;48:229-44.
148. van Os J, Guloksuz S. A critique of the "ultrahigh risk" and "transition" paradigm. *World Psychiatry* 2017;16:200-6.
149. Nishikawa T, Hayashi T, Koga I et al. Neuroleptic withdrawal with remitted schizophrenics: a naturalistic follow-up study. *Psychiatry* 2007;70:68-79.
150. Gitlin M, Nuechterlein K, Subotnik KL et al. Clinical outcome following neuroleptic discontinuation in patients with remitted recent-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001;158:1835-42.
151. Zhang J-P, Lencz T, Malhotra AK. D2 receptor genetic variation and clinical response to antipsychotic drug treatment: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2010;167:763-72.
152. Sarpal DK, Robinson DG, Lencz T et al. Antipsychotic treatment and functional connectivity of the striatum in first-episode schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2015;72:5.
153. Sarpal DK, Argyelan M, Robinson DG et al. Baseline striatal functional connectivity as a predictor of response to antipsychotic drug treatment. *Am J Psychiatry* 2016;173:69-77.
154. Hadley JA, Nenert R, Kraguljac NV et al. Ventral tegmental area/midbrain functional connectivity and response to antipsychotic medication in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2014;39:1020-30.
155. Carrion RE, Cornblatt BA, Burton CZ et al. Personalized prediction of psychosis: external validation of the NAPLS-2 psychosis risk calculator with the EDIPPP project. *Am J Psychiatry* 2016;173:989-96.
156. Prata D, Mechelli A, Kapur S. Clinically meaningful biomarkers for psychosis: a systematic and quantitative review. *Neurosci Biobehav Rev* 2014;45:134-141.

DOI:10.1002/wps.20516

Expectativas y conocimiento crecientes requieren un uso más sutil de los antipsicóticos profilácticos

Quienes comentan sobre el empleo de antipsicóticos en 2018 afrontan dos dificultades. La primera deriva de las expectativas crecientes. El cambio desde el encarcelamiento de las personas psicóticas en manicomios hasta el tratamiento en la población ha transformado las vidas de muchos en los países europeos occidentales. No cabe duda, los antipsicóticos desempeñaron un papel importante para facilitar esto. Además, hay evidencia abrumadora de que los antipsicóticos son esenciales en la psicosis aguda y que muchos pacientes se beneficiarán de tomarlos durante un periodo después de esta.

Sin embargo, a medida que ha mejorado el tratamiento, también han aumentado las expectativas de restablecimiento. Esto se ha acompañado de llamados a que los pacientes y sus familiares se les tomen más en cuenta en la planeación del tratamiento. En algunos países, sus representantes se han incorporado en el establecimiento de políticas¹. En otros, los pacientes se han relegado a externar sus críticas entre bastidores. Un ejemplo de lo último es el sitio web “Mad in America” (<http://www.madinamerica.com>); un breve análisis debiera ser motivo para que los psiquiatras reflexionen en cuáles psicóticos atraen tal oprobio de muchos de los que pretenden ayudar.

Es en este contexto que se ha de considerar la prescripción de antipsicóticos para la prevención de las recidivas, más que como tratamiento de los síntomas activos. Los fármacos que pretenden tomarse en forma profiláctica deben ser extremadamente seguros y tolerables; tómnense en cuenta los argumentos relacionados con los pros y los contras de las estatinas. En los últimos años se ha planteado la inquietud sobre el cociente riesgo/beneficio de los antipsicóticos profilácticos². El artículo de Correll et al³ es el segundo de dos respuestas del sistema psicofarmacológico y adopta un enfoque menos dogmático que su predecesor⁴.

Correll et al aceptan que casi todos los antipsicóticos aumentan el riesgo de obesidad y el síndrome metabólico. Su análisis aborda pero no logra resolver la paradoja que los profesionales clínicos solemos ver con respecto a los efectos adversos de los antipsicóticos sobre la salud física de

nuestros pacientes; sin embargo, al parecer en estos pacientes que toman antipsicóticos la mortalidad es más baja que en los que no los toman (al menos para los que reciben dosis bajas o moderadas)⁵. Por fortuna, ahora estamos en mejor posición de minimizar los efectos metabólicos mediante la prescripción de antipsicóticos con menor propensión al aumento de peso.

La descripción del problema preocupante de los efectos de los antipsicóticos sobre la estructura cerebral es menos satisfactoria. Correll et al descartan demasiado rápido la evidencia que indica que el uso prolongado de antipsicótico conlleva disminución de la sustancia gris y no citan los estudios en simios y roedores en los cuales la administración de antipsicóticos produce pérdida del volumen del cerebro⁴. Esta es una cuestión no resuelta que merece investigación intensiva en vez de tranquilización blanda.

La segunda dificultad para la práctica tradicional proviene de la explosión del conocimiento sobre la psicosis desde que se introdujo el uso profiláctico de antipsicóticos en la década de 1970. En ese entonces, la esquizofrenia se consideraba una enfermedad neurodegenerativa definida. Ahora sabemos que la esquizofrenia es el extremo grave de un proceso continuo de psicosis y que la vía final común subyacente a los síntomas positivos es la desregulación de la dopamina⁶. Solíamos pensar que el bloqueo de la dopamina abordaba el locus de la anomalía en el receptor D2, pero ahora está claro que el problema principal en la mayoría de los pacientes es presináptico: sintetizan dopamina estriatal excesiva. Los antipsicóticos bloquean el efecto de la dopamina liberada y por tanto disminuyen las percepciones anómalas secundarias a una mayor preponderancia. Son poco útiles para los delirios establecidos, y tampoco son útiles para los síntomas negativos o la disfunción cognitiva: de hecho, hay considerable evidencia de que dosis más altas alteran estos dos aspectos.

Ahora sabemos también que muchos de los factores de riesgo ambiental para la psicosis (por ejemplo, abuso del niño, migración) aumentan la síntesis de dopamina estriatal y que las personas con esquizofrenia

muestran mayor liberación de dopamina en respuesta a las actividades cotidianas^{6,7}. Asimismo, a medida que las personas se enferman, el estrés ocasionado por la psicosis misma (por ejemplo, por creencias de que puedan ser dañados) y sus consecuencias (por ejemplo, hospitalización obligatoria) probablemente dé lugar a una liberación de dopamina y por tanto, más preponderancia anormal y agravamiento de la psicosis⁶.

Por consiguiente, el tratamiento debe incluir esfuerzos para minimizar el estrés y encontrar un nicho social adecuado para los pacientes, a fin de facilitar la disminución de la síntesis de dopamina. Los tratamientos psicológicos, que incluyen corrección cognitiva conductual y terapias de corrección cognitiva, posiblemente la terapia con avatares más nueva, y por último, pero no menos importante, el ejercicio físico, también debieran estar disponibles. Lamentablemente, con demasiada frecuencia los pacientes languidecen en albergues llenos de drogadictos, en las peores zonas de las ciudades; o no tienen hogar o son prisioneros, situaciones que los psiquiatras afrontaríamos con dificultad, no digamos quienes tienen una mayor sensibilidad al estrés.

Los avances en la comprensión de la estructura genética de la esquizofrenia han demostrado genes compartidos con el trastorno bipolar y también con la depresión, trastorno por estrés postraumático y trastornos por ansiedad⁸. Esto no debería sorprender a los profesionales clínicos que han observado que muchas personas con un diagnóstico de esquizofrenia también padecen fluctuaciones del estado de ánimo, o encuentran la ansiedad y la depresión tan discapacitante como los síntomas positivos. Los estabilizadores afectivos, los antidepresivos y la psicoterapia pueden mitigar éstos y disminuir la tendencia a la psicosis.

Dada la evidencia sólida de que los beneficios de los antipsicóticos se extienden únicamente a cerca de dos años, es necesario investigar más lo que hay que hacer a largo plazo. Las compañías farmacéuticas han invertido gran esfuerzo en resaltar la importancia del cumplimiento de los antipsicóticos. Se ha prestado menos atención al valor de la prescripción moderada y razo-

nada. En consecuencia, muchos pacientes reciben dosis excesivas de bloqueantes de D2 durante periodos prolongados. Correll et al señalan que muchos pacientes restablecidos pueden permanecer bien con dosis de antipsicóticos más pequeñas que las que fueron necesarias en el episodio agudo (aunque afirman que no menos de 50%). Es necesario formular directrices acerca de cuándo y cómo reducir lentamente los antipsicóticos, y en quienes es apropiado tarde o temprano suspenderlos.

En su estudio inicial del uso profiláctico de antipsicóticos, Leff y Wing⁹ informaron que estos eran útiles para los pacientes con un pronóstico moderado pero no para aquellos con un pronóstico muy satisfactorio. Asimismo, Correll et al aceptan que una minoría importante de las personas que reciben el diagnóstico de esquizofrenia (tal vez hasta 20%) podrán suspender los fármacos sin desventajas, probablemente porque tienen enfermedades más leves.

Leff y Wing⁹ también observaron que los que tenían un pronóstico muy desfavorable no se benefician de los antipsicóticos continuados. El motivo de que estos individuos sean resistentes al tratamiento es que no sintetizan dopamina estriatal excesiva⁶. Al parecer existen dos tipos de resistencia

al tratamiento¹⁰. En primer lugar, los que nunca han respondido a los antipsicóticos y cuya psicosis puede no implicar una desregulación de la dopamina. En segundo lugar, los que una vez respondieron a los antagonistas de D2 pero que han perdido esa capacidad, posiblemente a consecuencia de la presentación de supersensibilidad a la dopamina. Correll et al ignoran la evidencia de que la administración prolongada de antipsicóticos en animales produce un incremento en los números de receptores de D2 y que la supersensibilidad a la dopamina resultante hace que los antipsicóticos pierdan su eficacia². Sin embargo, citan estudios que indican que los agonistas de dopamina parciales pueden tener menos propensión a producir supersensibilidad a la dopamina. Una vez más, este es un problema que requiere más investigación.

Por último, los psiquiatras necesitamos acercarnos a nuestros pacientes y a esos grupos en que es decisiva la prescripción de antipsicótico. Los médicos y pacientes pueden tener diferentes prioridades; los pacientes pueden poner más énfasis en permanecer delgados, en vez de que se les erradiquen totalmente las voces, o pueden considerar más importante estar lo suficientemente alertas para trabajar, en vez de tener pensa-

mientos habituales. A falta de tales conversaciones, los pacientes pueden desilusionarse con la psiquiatría y utilizar alternativas como la Hearing Voices Network o terapias sin ninguna base de evidencia.

Robin M. Murray, Marta Di Forti
Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College, London, UK

1. Schizophrenia Commission. The abandoned illness. <https://www.rethink.org/about-us/the-schizophrenia-commission>.
2. Murray RM, Quattrone D, Natesan S et al. Br J Psychiatry 2016;209:361-5.
3. Correll CU, Rubio JM, Kane JM. World Psychiatry 2018;17:149-60.
4. Goff DC, Falkai P, Fleischhacker WW et al. Am J Psychiatry 2017;174:840-9.
5. Torniainen M, Mittendorfer-Rutz E, Tanskanen A et al. Schizophr Bull 2015;41:656-63.
6. Howes OD, Murray RM. Lancet 2014;383:1677-87.
7. Klippel A, Myin-Germeys I, Chavez-Baldini U et al. Schizophr Bull 2017;43:302-31.
8. Duncan LE, Shen H, Ballon JS et al. Schizophr Bull (in press).
9. Leff JP, Wing JK. BMJ 1971;3:599-604.
10. Lally J, Ajnakina O, Di Forti M et al. Psychol Med 2016;46:3231-40.

DOI:10.1002/wps.20517

Tratamiento antipsicótico a largo plazo de la esquizofrenia: ¿Ayuda o daño en un periodo de 20 años?

Cornell et al¹ plantean una perspectiva positiva del cociente riesgo-beneficio para el tratamiento antipsicótico de la esquizofrenia continuado a largo plazo. Sostienen que estudios de resultados a largo plazo que muestran resultados negativos no son convincentes debido a factores de confusión. Su principal argumento es que en “estudios no aleatorizados, no controlados, hay un alto riesgo de factores de confusión por la indicación y causalidad inversa, por cuanto la mayor gravedad de la enfermedad podría ser la causa del tratamiento antipsicótico continuado, en vez de ser el efecto”¹. El otro argumento es que el uso de antipsicóticos continuado a largo plazo no indica morbilidad importante de psicosis por supersensibilidad a la dopamina. Aquí proporcionamos evidencia que cuestiona seriamente estas dos conclusiones, al demostrar que sobreestiman los beneficios y subestiman los riesgos del tratamiento antipsicótico a largo plazo.

Se dispone por lo menos de ocho estudios que evalúan si los pacientes con esquizofrenia mejoran cuando se tratan por más de dos a tres años con medicación antipsicótica. Estos estudios se han llevado a cabo por ocho grupos de investigadores diferentes. Estos incluyen los de Wundering et al en Países Bajos², nuestro propio estudio de seguimiento en Chicago³, el estudio del condado de Suffolk de Kotov et al⁴ en Estados Unidos, y los datos a largo plazo proporcionados por el estudio OPUS danés⁵, el estudio AESOP-10 en Inglaterra⁶, y el estudio de cohortes natales finlandés⁷, el estudio de seguimiento hospitalario de Alberta en el occidente de Canadá⁸ y el estudio de seguimiento internacional por Harrison et al⁹. Estos programas de investigación incluyeron muestras estudiadas entre 7 y 20 años. A diferencia de los estudios a corto plazo, ninguno de ellos mostró resultados positivos a largo plazo.

Correll et al citan como apoyo un estudio de Ran et al¹⁰ que favorece el uso de antipsicóticos a largo plazo para la esquizofrenia en China. Sin embargo, este estudio tiene muchas debilidades. En concreto, el grupo no tratado fue seleccionado de pacientes mucho mayores, no casados crónicos no educados, del medio rural, mientras que el grupo tratado consistió en pacientes urbanos, sin formación educativa, casados y más jóvenes, algunos de los cuales habían recibido solo un periodo breve de medicación en un periodo de 14 años, más que medicación continua.

Como hemos señalado, un argumento planteado para explicar los resultados negativos del tratamiento antipsicótico a largo plazo es que los pacientes con esquizofrenia que reciben antipsicóticos por un periodo prolongado son más graves que los que no los reciben. Sin embargo, no hay características claras con base en las cuales todos estarían de acuerdo en distinguir “a perso-

nas más graves con esquizofrenia”. Tampoco siempre está claro lo que significa “gravedad” en relación con la esquizofrenia. Un criterio de gravedad que se suele utilizar hace referencia a enfermedad psicótica más evidente. Sin embargo, algunos episodios de psicosis evidente remiten con rapidez y por tanto estos pacientes psicóticos pueden no ser más graves en todo sentido.

Otro criterio potencial sobre la gravedad en personas con esquizofrenia incluye a aquellos cuyo trastorno tiene más probabilidades de mantenerse por un periodo más prolongado o que tienen un pronóstico a largo plazo más desfavorable. Para controlar este posible factor de confusión, hemos utilizado los índices de pronóstico bosquejados por Vaillant, Stephens y Zigler. Estos fueron obtenidos en nuestros estudios en la hospitalización índice. Luego, comparamos el resultado a largo plazo de los pacientes con esquizofrenia con pronóstico desfavorable medicados con antipsicótico durante 15 a 20 años, con el de pacientes con pronóstico desfavorable a quienes no se prescribieron antipsicóticos durante 15-20 años. También comparamos una muestra de pacientes con pronóstico favorable a los que se prescribió antipsicóticos durante 15-20 años, con una muestra de pacientes con pronóstico favorable a quienes no se prescribió antipsicóticos durante 15-20 años. En las dos comparaciones, los que no recibieron antipsicóticos durante 15-20 años tuvieron menos síntomas y mejores desenlaces después de los primeros 2-3 años³.

Una limitación adicional del estudio de Correll et al es que no abordan por completo la evidencia sobre la psicosis por supersensi-

bilidad a la dopamina en animales y en seres humanos. Limitan su descripción de los estudios a corto plazo de recaídas psicóticas y la pérdida potencial de la eficacia del antipsicótico, ignorando el riesgo importante de que el síndrome sea resultado del tratamiento antipsicótico continuado a largo plazo.

El cuadro clínico de la psicosis por supersensibilidad a la dopamina está bien definido y ocurre cada vez con más frecuencia, después de dos a tres años de uso de mantenimiento continuo con antipsicótico. Los estudios indican que el síndrome se manifiesta en 70% de los pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento¹¹. Otros estudios demuestran que el cambio a aripiprazol, mencionado por los autores, puede de hecho encubrir e intensificar los síntomas psicóticos previamente suprimidos por antagonistas de D2 más potentes¹². Aunque el uso continuado de antipsicóticos a largo plazo puede provocar el síndrome, estos medicamentos también bloquean los síntomas psicóticos, los cuales por tanto en gran parte permanecen inadvertidos hasta el “surgimiento” de síntomas más graves que ocurren y dan lugar a resistencia al tratamiento.

Aunque varios grupos de investigación han descrito la psicosis por supersensibilidad a la dopamina como un riesgo importante del uso continuo de antipsicóticos a largo plazo, ha habido una falla sistemática para incorporar este hallazgo en el cociente riesgo-beneficio para el uso continuo de antipsicóticos. Lo mismo es aplicable al posible efecto negativo del tratamiento antipsicótico a largo plazo sobre el funcionamiento laboral³: el bloqueo de los receptores de dopamina puede de hecho reducir el impulso y la motivación.

Lamentablemente, los puntos de vista sobre la eficacia de los antipsicóticos a largo plazo suelen basarse en los resultados de evaluaciones a corto plazo (0-2 años). Como lo hemos resaltado, existen por lo menos ocho estudios importantes que no encontraron mejores desenlaces para los pacientes con esquizofrenia tratados con antipsicóticos a largo plazo. Estos resultados negativos de múltiples estudios a largo plazo a gran escala bien documentados son un signo claro de advertencia.

Martin Harrow, Thomas H. Jobe

Department of Psychiatry, University of Illinois at Chicago, College of Medicine, Chicago, Illinois, USA

1. Correll CU, Rubio JM, Kane JM. *World Psychiatry* 2018;17:149-60.
2. Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D et al. *JAMA Psychiatry* 2013;70:913-20.
3. Harrow M, Jobe TH, Faull RN et al. *Psychiatry Res* 2017;256:267-74.
4. Kotov R, Fochtmann L, Li K et al. *Am J Psychiatry* 2017;174:1064-74.
5. Wils RS, Gotfredsen DR, Hjorthøj C et al. *Schizophr Res* 2017;182:42-8.
6. Morgan C, Lappin J, Heslin M et al. *Psychol Med* 2014;44:2713-26.
7. Moilanen J, Haapea M, Miettunen J et al. *Eur Psychiatry* 2013;28:53-8.
8. Bland RC, Parker JH. *Arch Gen Psychiatry* 1978;35:72-7.
9. Harrison G, Hopper KI, Craig T et al. *Br J Psychiatry* 2001;178:506-17.
10. Ran MS, Weng X, Chan CL et al. *Br J Psychiatry* 2015;207:495-500.
11. Suzuki T, Kanahara N, Yamanaka H et al. *Psychiatry Res* 2015;227:278-82.
12. Takase M, Kanahara N, Oda Y et al. *J Psychopharmacol* 2015;29:383-9.

DOI:10.1002/wps.20518

Efectos modificadores de enfermedad de fármacos antipsicóticos en la esquizofrenia: una perspectiva clínica y neurobiológica

Únicamente en psiquiatría se cuestionarían los beneficios de uno de los grandes avances farmacológicos en la historia de la medicina en el último medio siglo después de la introducción en la práctica clínica. Cuando H. Laborit, un cirujano naval francés emplazado en Túnez, por casualidad se percató de que la clorpromazina, un compuesto sintetizado por el químico P. Charpentier se podía utilizar para el tratamiento de la esquizofrenia y llamó la atención de

J. Delay y P. Deniker, psiquiatras en el St. Anne's Hospital, al respecto, sobrevino una cadena de sucesos que cambió el curso de la psiquiatría e inauguró la era de la psicofarmacología¹. El advenimiento de este prototipo antipsicótico tuvo una importancia equivalente a otros hitos terapéuticos, como el descubrimiento de la insulina, los antibióticos y la L-dopa.

En los años subsiguientes, numerosos estudios realizados por investigadores emi-

nentes en muchos países documentaron la eficacia terapéutica de la clorpromazina y los otros antibióticos que siguieron para aliviar los síntomas psicóticos agudos de la esquizofrenia y prevenir su recidiva². Y si bien eran frecuentes los efectos secundarios neurológicos y en muchos casos problemáticos, en la mayoría de los casos se podían manejar con ajuste de la dosis o con medicamentos complementarios. Los medicamentos de segunda generación (“atípicos”) a su vez

proporcionaron eficacia equivalente o (en el caso de la clozapina) superior, y menos efectos secundarios neurológicos pero más metabólicos. No obstante, en los dos casos los beneficios terapéuticos de los antipsicóticos, cuando se utilizan adecuadamente, más que compensaron sus efectos secundarios³.

Además de la supresión de los síntomas, los estudios a más largo plazo de pacientes en su primer episodio o etapa temprana de la enfermedad indicaron que los fármacos antipsicóticos, gracias a su capacidad para limitar la duración y el número de episodios psicóticos, podían influir en el deterioro clínico que Kraepelin consideró la característica definitoria de lo que llamó demencia precoz⁴. En otras palabras, los antipsicóticos podían no solo suprimir el síntoma, sino también podían mitigar la progresión de la esquizofrenia. Si se confirmara, esto significaría que la psiquiatría contaba con tratamientos que podían modificar la evolución de la enfermedad, algo que no se había logrado con enfermedades cerebrales, como las enfermedades de Alzheimer, Parkinson o Huntington.

La evidencia de este efecto terapéutico deseado es algo circunstancial, pero no obstante convincente, y comprende lo siguiente.

Los estudios de tratamiento de pacientes con primer episodio por lo general han revelado relaciones entre la duración de la psicosis previa al tratamiento y el pronóstico⁵. Específicamente, estos estudios han mostrado que los periodos más prolongados de síntomas psicóticos activos antes del primer tratamiento se relacionaron con un pronóstico más desfavorable. Lo que es extraordinario es que esta relación existía para los desenlaces medidos de múltiples maneras, como el tiempo transcurrido hasta el restablecimiento o el grado de este tras el primer episodio, el tiempo transcurrido hasta la recaída o la probabilidad de esta después del restablecimiento del primer episodio y los resultados a largo plazo medidos a nivel global hasta por cinco años después de iniciar el tratamiento de un primer episodio. Además, los estudios sobre tratamiento de mantenimiento han demostrado el efecto profiláctico de los antipsicóticos en la prevención de la recaída; el tratamiento, entonces, puede ser la causa de que se mitigue el curso de la enfermedad y se produzcan resultados más favorables.

Por otra parte, múltiples investigaciones sobre la morfología del cerebro (post-mortem y neuroimágenes) han de-

mostrado anomalías estructurales en diversas regiones anatómicas en pacientes con esquizofrenia, en comparación con sujetos de control. Estas anomalías implican principalmente reducciones de volumen de la sustancia gris en estructuras de tejidos blandos (por ejemplo, hipocampo, cortezas temporal y frontal, circunvolución temporal superior, tálamo) y aumentos de volumen de estructuras que contienen líquido (por ejemplo, sistema ventricular, espacio subaracnoideo); pero también comprenden anomalías de la forma y del neurodesarrollo como *cavum septum pellucidum*, agnesia callosa y heterotopias de la sustancia gris. En la medida en que alguna de estas manifestaciones morfológicas representan un proceso atrófico relacionado con la progresión de la enfermedad, son un objetivo para la intervención terapéutica. Diversos estudios han demostrado cambios de volumen en la sustancia gris compatibles con la progresión en lesiones anatómicas específicas, y se ha informado una relación entre la ingesta acumulada de medicación antipsicótica atípica y adelgazamiento cortical menos acentuado. Aunque las correlaciones de tratamiento y el cambio de volumen no se pueden confirmar como neuroprotectoras o modificadoras de la enfermedad, ciertamente son compatibles con esta interpretación.

Por último, desde el advenimiento de los antipsicóticos en el ejercicio clínico, se ha modificado la frecuencia de los subtipos fenomenológicos. Históricamente se postuló que formas menos graves de esquizofrenia se caracterizaban por delirios informados, alucinaciones, síntomas afectivos y diagnóstico de subtipo paranoide, mientras que las formas más malignas mostraban síntomas negativos, desorganizados y motores y recibían diagnósticos de hebefrénica y catatónica. Si realmente hay un proceso continuo en la gravedad de los subtipos de enfermedad, un patrón unidireccional de cambio en los síntomas de los pacientes y los diagnósticos debiera reflejar la progresión de la enfermedad. Estudios que han revelado una relación entre los periodos de psicosis no tratada más prolongados y un mayor número de exacerbaciones y más probabilidades de aparición de síntomas negativos, hebefrénicos y catatónicos, son congruentes con esta interpretación. Sin embargo, desde que se comenzaron a utilizar los antipsicóticos, ha disminuido la proporción de pacientes con síntomas negativos predominantes y síntomas hebefrénicos y catatónicos⁴.

Dados los beneficios agudos y profilácticos evidentes de los antipsicóticos, y la posibilidad de que puedan ser modificadores de enfermedad, es difícil comprender por qué todavía hay dudas con respecto a su eficacia. De hecho, no se me ocurre otra clase de medicamentos en otras áreas de enfermedad que hayan afrontado retos similares para su eficacia después de uso prolongado y evidencia de apoyo voluminosa. Los estudios clásicos de “desacreditación” como el estudio CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial)⁷ y el estudio ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial)⁸ fueron pruebas rigurosas del conocimiento clínico o estudios de eficacia comparativa. Dado el número y la consistencia de los estudios, y múltiples metanálisis, me pregunto por qué análisis como el de Correll et al⁹ todavía tengan que efectuarse para los antipsicóticos.

Sostengo que el escepticismo persistente y los puntos de vista distorsionados de los efectos clínicos de los fármacos antipsicóticos se deben en su mayor parte al estigma de las enfermedades mentales y el prejuicio hacia la psiquiatría, la especialidad médica que se enfoca en su estudio y tratamiento¹⁰. El estigma históricamente relacionado con las enfermedades mentales en la actualidad es perpetrado por grupos de legos y profesionales, quienes se oponen al uso y niegan la eficacia de la medicación con fundamentos ideológicos. Tienen una orientación ideológica antipsiquiatría y antimédica y están motivados por creencias sesgadas. Algunas personas del lego cuestionan la noción de las enfermedades mentales, la validez subyacente a la nosología psiquiátrica y la evidencia que respalda la base terapéutica de los medicamentos psicoactivos. Algunos profesionales se ven motivados por disputas partidistas en la atención psiquiátrica entre el enfoque médico y el psicosocial. Los últimos pretenden negar o reducir la evidencia de que los trastornos mentales tienen bases biológicas y se tratan efectivamente con formas de tratamiento somáticas (medicamentos, estimulación cerebral), a favor de las explicaciones psicológicas y enfoques psicoterapéuticos.

Ciertamente es adecuado, de hecho justificado, requerir evidencia sólida sobre la eficacia y tolerabilidad de los tratamientos farmacológicos, con una justificación para su uso clínico, pero es prejuicioso e inaceptable continuar desplazando el umbral de

prueba cada vez más alto, a causa de puntos de vista dogmáticos. Aunque busquemos y esperemos avances científicos futuros que generen mejores fármacos e incluso mayores avances terapéuticos, debemos reconocer y agradecer lo que tenemos, y darle el mejor uso para nuestros pacientes¹¹.

Jeffrey A. Lieberman

Department of Psychiatry, College of Physicians & Surgeons, Columbia University, New York State Psychiatric Institute, New York, NY, USA

1. Dunitz M. Ten years that changed the face of mental illness. London: Livery House, 1999.
2. Davis JM, Andriukaitis S. J Clin Psychopharmacol 1986;6:2S-10S.
3. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP et al. N Engl J Med 2005;353:1209-23.
4. Wyatt RJ. Schizophr Bull 1991;17:325-51.
5. Penttila M, Jaaskelainen E, Hirvonen N et al. Br J Psychiatry 2014;205:88-94.
6. van Haren NE, Schnack HG, Cahn Wet al. Arch Gen Psychiatry 2011;68:871-80.
7. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB et al. N Engl J Med 1991;324:781-8.
8. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA 2002;288:2981-97.
9. Correll CU, Rubio JM, Kane JM. World Psychiatry 2018;17:149-60.
10. Lieberman JA. Shrinks: the untold story of psychiatry. Boston: Little, Brown and Company, 2015.
11. Tiihonen J, Tanskanen A, Taipale H. Am J Psychiatry (in press).

DOI:10.1002/wps.20543

“¿Necesitaré tomar estos medicamentos por el resto de mi vida?”

Correll et al¹ responden a un conjunto creciente de literatura que cuestiona el uso a largo plazo de medicamentos antipsicóticos en el tratamiento de la esquizofrenia. Esta literatura reciente ha desconcertado a profesionales clínicos que muy a menudo prescriben antipsicóticos a largo plazo, y que pueden tener una sensación de certidumbre en la necesidad de tratamiento.

Para abordar esta cuestión, Correll et al caracterizan el equilibrio entre riesgos y beneficios del tratamiento antipsicótico a largo plazo. Ubican la evidencia previa de resultados desfavorables relacionados con el uso de antipsicótico a largo plazo en el contexto de muchos otros beneficios (como el correspondiente a la mortalidad y la prevención de recaídas) y estratifican la literatura de acuerdo con posible el sesgo en cada método de investigación. Por último, hacen un análisis de los beneficios y riesgos del tratamiento antipsicótico a largo plazo que favorece el tratamiento.

En este comentario nos enfocamos en aplicar estos principios al trabajo con individuos, sobre todo personas que recientemente desarrollaron esquizofrenia. Resaltamos los retos que afrontará casi todo profesional clínico que trate este trastorno.

En primer lugar, muchos pacientes – tal vez la mayoría– con inicio reciente, suspenderán su medicación en un momento u otro. Los estudios sobre el primer episodio han comunicado una tasa de incumplimiento de hasta un 37,1%² y otros estudios que incluyen periodos de observación más prolongados refieren incluso tasas más elevadas. En un estudio naturalista realizado en Finlandia se informó incumplimiento en el 58,4% de su muestra, lo cual se confirmó determinando las concentraciones séricas del medicamento³.

En segundo lugar, la relación entre profesionales clínicos y pacientes con esquizofrenia a menudo es sesgada hacia la noción de que el paciente se siente controlado por otros, sobre todo médicos que le prescriben medicamentos o familiares. En casi todas las demás enfermedades, los pacientes aceptan el tratamiento porque los hace sentirse mejor o porque los protege de algo que desean evitar. Esto no suele ocurrir en la esquizofrenia. En pacientes jóvenes con la enfermedad, sobre todo los que entran en una remisión estable después de un episodio psicótico, los enfoques psicoeducativos más apasionados para mejorar el cumplimiento pueden no infundir la creencia de que necesitan continuar su medicación.

Además, casi todos los pacientes plantearán la pregunta “¿Necesitaré tomar estos medicamentos por el resto de mi vida?” Sólo hay una respuesta honesta a esta pregunta que es “probablemente, pero no tengo la certeza”. Muchos individuos creen que serán el paciente excepcional que estará bien sin los medicamentos. Correll et al citan que tal vez un 4% a un 30% de los pacientes estabilizados después de un episodio agudo pueden suspender los antipsicóticos sin riesgo de recaída. Añaden que, al mismo tiempo, no tenemos un medio clínicamente fiable de predecir cuáles pacientes tendrán esta respuesta excepcional a la suspensión del antipsicótico. Persiste una dificultad entonces: cómo ayudar a los individuos con esquizofrenia de inicio reciente a tomar decisiones, de acuerdo con un equilibrio óptimo del beneficio clínico y la autonomía personal.

Proponemos que un objetivo aceptable durante estos primeros años es ayudar a los pacientes a asumir la responsabilidad de su enfermedad y su manejo. Al hacerlo, se podría modificar la relación mé-

dico-paciente de manera que el paciente no se sienta controlado por el profesional clínico y los dos trabajen en colaboración. Una relación deficiente con un médico, y la experiencia de coerción, han demostrado ser factores predictores de actitudes negativas hacia el tratamiento en quienes reciben antipsicóticos⁴. Resaltamos la importancia de modificar esta relación.

Para muchos, el análisis de los beneficios y riesgos descrito por Correll et al, en combinación con la memoria de una experiencia psicótica dolorosa, será suficiente. Otros pueden todavía mostrarse escépticos de su necesidad de medicación a largo plazo. Los médicos que prescriben han de resaltar la importancia de permanecer con medicamentos durante los primeros uno a dos años y también los riesgos potenciales de la suspensión, lo que incluye altas tasas de recaída^{1,5}. Sin embargo, si el paciente se compromete a suspender la medicación, coincidimos con la recomendación⁵ de que puede llevarse a cabo una prueba de reducción de la dosis con posible suspensión bajo supervisión médica e intervenciones psicosociales concomitantes, en una población selecta. Los profesionales clínicos pueden optar por llevar a cabo un esquema de reducción de la dosis más prolongado y más suave si perciben un mayor riesgo de recaída.

La reducción de la dosis puede caracterizarse como una oportunidad de aprendizaje del beneficio, tanto del paciente como del profesional que prescribe. Puede generar datos importantes sobre la capacidad del paciente para tolerar un periodo con una dosis más baja de medicación antipsicótica, o sin ella del todo. Aunque claramente este enfoque conlleva riesgos, estudios previos revelaron que la vigilancia cuidadosa de los

pacientes para detectar síntomas prodrómicos puede reducir sustancialmente el riesgo de recaída psicótica grave.

Desde luego, hay factores que pueden predecir una prueba de suspensión más exitosa. En un análisis reciente⁵ se enumeraron varios de estos factores, a saber: falta de diagnóstico de esquizofrenia, mejor funcionamiento social y laboral prepatológico, buen apoyo social, duración más breve de la enfermedad y duración más breve de la psicosis no tratada. Estos factores pueden ayudar a identificar a los que son más elegibles para la suspensión. La sincronía también es un componente importante, ya que al parecer los pacientes que logran la remisión durante tres meses en los primeros años de enfermedad tienen un mejor pronóstico clínico⁷. Algunos consideran que este mejor pronóstico indica una mayor probabilidad de tolerancia de reducción de la dosis y suspensión de la medicación⁵.

Apoyamos las conclusiones expresadas en el artículo de Correll et al, y

consideramos que la literatura actual perjudica la certeza clínica del tratamiento de la esquizofrenia con antipsicóticos a largo plazo. Aunque no es una certeza, el tratamiento antipsicótico a largo plazo es un desenlace muy frecuente para personas con esquizofrenia. Recomendamos un sentido de curiosidad sobre la posibilidad de reducción de la dosis y suspensión en pacientes adecuados.

Esta receptividad fortalecerá el enlace terapéutico entre médico y paciente, y probablemente pudiera dar por resultado mejores resultados clínicos. En su libro *The Center Cannot Hold*⁸, E.R. Saks profesora en la Gould School of Law en la University of Southern California, Estados Unidos, describe cómo experimentar una sensación diferente de la realidad con y sin medicamentos, fue una revelación que condujo a que aceptara que tenía una enfermedad mental. Observó que cuanto más aceptaba su enfermedad, menos la definía esta.

Stephen R. Marder, Michael F. Zito
Desert Pacific Mental Illness Research, Education, and Clinical Center, Semel Institute for Neuroscience at UCLA, Los Angeles, CA, USA.

1. Correll CU, Rubio JM, Kane JM. *World Psychiatry* 2018;17:149-60.
2. Perkins DO, Gu H, Weiden PJ et al. *J Clin Psychiatry* 2008;69:106-13.
3. Jonsdottir HCB, Opjordsmoen S, Birkenaes AB et al. *J Clin Psychopharmacol* 2010;30:169-75.
4. Day JC, Bentall RP, Roberts C et al. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:717-24.
5. Alvarez-Jimenez M, O'Donoghue B, Thompson A et al. *CNS Drugs* 2016;30:357-68.
6. Marder SR, Wirshing WC, Van Putten T et al. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:280-7.
7. Cassidy CM, Norman R, Manchanda R et al. *Schizophr Bull* 2010;36:1001-8.
8. Saks ER. *The center cannot hold: my journey through madness*. New York: Hyperion, 2007.

DOI:10.1002/wps.20519

¿Hay evidencia convincente de que se debieran modificar las guías para el tratamiento de la esquizofrenia a largo plazo?

Durante décadas los psiquiatras han tratado de detener el fenómeno de la “puerta giratoria”, que significa que pacientes con esquizofrenia suspendan su tratamiento antipsicótico, recaigan y se tengan que tratar de nuevo, lo que a menudo conduce a rehospitalizaciones prolongadas con un peor desenlace que el del episodio previo. Nuevos hallazgos sobre el pronóstico de la esquizofrenia a largo plazo¹, la posible pérdida de volumen del cerebro², los efectos de supersensibilidad a la dopamina que tienen los antipsicóticos³ y un estudio sobre la “suspensión guiada” en pacientes con un primer episodio⁴ cuestionan la utilidad de estos intentos.

K. Popper diría que se logra el progreso científico si el conocimiento existente es cuestionado por nueva evidencia. Sin embargo, la interrogante es que la nueva evidencia es lo suficientemente convincente para justificar cambios importantes en las guías de tratamiento. El problema es complejo, pues se deben considerar en conjunto varias líneas de evidencia diferentes. En resumen, mi comprensión actual de esta literatura es la siguiente.

Estudios recientes demostraron que la evolución de la esquizofrenia a largo plazo no siempre es crónica¹. Este hallazgo no es nuevo, pues los estudios de seguimiento clásicos, algunos de la era pre-antipsicótico, informaron que una proporción sustancial de pacientes evolucionaba muy bien después de años a décadas (véase por ejemplo Ciompi⁵). Estos hallazgos no han atraído suficiente atención. Son muy buenas noticias, pues en mi opinión es un rol importante de un médico brindar esperanza. Nuestra percepción clínica puede estar sesgada, porque por lo general vemos a pacientes con un pronóstico desfavorable. Los que tienen un pronóstico satisfactorio pueden no regresar a la clínica y desaparecer del sistema. Además, varios otros estudios han mostrado que cerca de un 20% de los pacientes con un primer episodio de esquizofrenia no tendrá un segundo, lo que implica que todo quinto paciente puede tratarse innecesariamente a largo plazo, pero lamentablemente no podemos predecir por anticipado quiénes pueden ser estos pacientes.

La literatura sobre el pronóstico de la esquizofrenia a largo plazo, no obstante, es extremadamente heterogénea y difícil

de interpretar, sobre todo por las diferentes definiciones de variables y de poblaciones de pacientes que se utilizan, lo que limita la posibilidad de comparación. Sin embargo, de acuerdo con un análisis metodológicamente lógico de estudios de seguimiento, solo el 13,5% de pacientes se restableció a largo plazo⁶. La mayoría de los estudios de registro nacional han demostrado que la mortalidad de pacientes con esquizofrenia no tratados es más alta que la de los que reciben antipsicóticos⁷. A largo plazo, los múltiples efectos secundarios de los antipsicóticos probablemente contribuyen a la mortalidad excesiva de la esquizofrenia, pero se deben ponderar tomando en cuenta la tendencia al suicidio y el descuido personal cuando los pacientes son psicóticos. En la actualidad se dispone de antipsicóticos comparativamente benignos (por ejemplo agonistas parciales de dopamina) y muchos efectos secundarios están relacionados con la dosis.

Me preocupa la posible pérdida de volumen cerebral relacionada con los antipsicóticos. Puesto que no soy un investigador en el campo de imágenes del cerebro, me resulta difícil comprender si

la magnitud de esta pérdida del volumen cerebral es relevante, y cuál es la contribución relativa del avance de la enfermedad y del tratamiento antipsicótico a esta pérdida. En un estudio se cuestionó la relevancia clínica, pues la cognición de los pacientes tratados fue mejor que la de los no tratados, pese a una mayor pérdida de volumen del cerebro en el primer grupo⁸.

El que los antipsicóticos puedan dar lugar a efectos de supersensibilidad a la dopamina se ha hipotetizado desde la década de 1970³, y hay evidencia importante de estudios en animales que respaldan este punto de vista. Abordamos esta cuestión desde diversos ángulos en un meta-análisis exhaustivo⁹, pero no encontramos evidencia para fundamentar estos efectos en los pacientes. Considero que existen estos efectos, pero dada la considerable magnitud de efecto para la prevención de las recaídas de los antipsicóticos en comparación con placebo⁹, no explican toda la superioridad de los antipsicóticos con respecto al placebo. Hay pacientes que los necesitan de manera continua para la supresión de los síntomas.

Wunderink et al⁴ observaron un mejor pronóstico funcional en el seguimiento a siete años en pacientes con un primer episodio en quienes se había intentado la suspensión gradual y reducción de la dosis de antipsicóticos. Se ha de hacer hincapié en que estos eran pacientes con primer episodio (los datos no son aplicables a pacientes crónicos) en remisión (no todos aquellos con primer episodio logran remisión) y que en la fase aleatorizada inicial la suspensión completa solo fue posible en un 20% de los pacientes (notablemente, de nuevo el 20% mágico). Estos hallazgos son interesantes, pero la fase de seguimiento del estudio fue naturalista, por lo que es difícil creer que el mejor pronóstico se debió a los intentos de suspensión. Se necesitan repeticiones con mejor metodología; si resultan positivos, realmente serán necesarios cambios en las guías clínicas.

El principal contra-argumento a estos nuevos hallazgos es el alto riesgo de recaídas cuando los pacientes suspenden sus antipsicóticos. Al cabo de un año, los antipsicóticos redujeron el riesgo de recaídas de 64% a 27% en pacientes crónicos y de 61% a 26% en pacientes con primer episodio⁹. Otro análisis sistemático en individuos con primer episodio informó incluso que el 77% de los pacientes

no tratados, en comparación con el 3% de los tratados experimenta recaídas¹⁰. Los estudios aleatorizados controlados con placebo a largo plazo, digamos con un seguimiento de 5 a 10 años, básicamente son imposibles por motivos metodológicos. Sin embargo, en estudios de suspensión, los pacientes crónicos que se habían estabilizado hasta por tres a seis años con antipsicóticos antes de la aleatorización todavía se beneficiaban de estos medicamentos, pues su riesgo de recaída era más mayor cuando suspendían los fármacos que cuando permanecían con ellos⁹.

Observamos que la magnitud de efecto de los antipsicóticos para la prevención de las recaídas es uno de los más considerables de todos los tratamientos farmacológicos (teniendo presente las limitaciones de tales comparaciones)¹¹. Por ejemplo, los fármacos antihipertensivos reducen el riesgo de eventos cardiovasculares solo desde el 18,1% hasta el 14,1%¹¹, pero su uso no se cuestiona.

En el tratamiento agudo, a menudo los psiquiatras utilizan polifarmacia muy inadecuada, no basada en evidencias, así como dosis elevadas de antipsicóticos. Debieran evitarse cuando sea posible. Si tales estrategias todavía se han estado utilizando, el primer paso en la fase de mantenimiento es reducir las dosis excesivas (por ejemplo, hasta la mitad del rango en los prospectos) y polifarmacia. Esto es aplicable a todos los pacientes. Luego, se debe hacer una diferenciación entre los pacientes crónicos y con primer episodio. Entre los últimos, un 20% no tendrá un segundo episodio y algunos podrían de hecho no tener esquizofrenia. Por ejemplo, puede ser muy difícil diferenciar la esquizofrenia del trastorno psicótico inducido por drogas. Los pacientes con un primer episodio se benefician tanto de la prevención de las recaídas, como los pacientes con múltiples episodios, y tratarlos durante un mínimo de uno a dos años está fundamentado en evidencia⁹, pero los pacientes con remisión pueden desear investigar si figuran entre los que no necesitan tratamiento a largo plazo. Dado que las recaídas suelen ocurrir únicamente meses después de suspender los antipsicóticos, y como los efectos potenciales de supersensibilidad a la dopamina se toman en serio, cualquier reducción de la dosis debe hacerse con extremo cuidado (una conferencia de consenso influyente recomendó reducir la dosis en no más del

20% cada seis meses¹²). En pacientes que ya han tenido múltiples episodios y que a menudo ya han tratado de reducir o suspender su tratamiento varias veces, puede no recomendarse un ajuste descendente adicional, sobre todo si no presentan efectos secundarios importantes.

Por último, se han de tomar en cuenta las circunstancias clínicas. Si el episodio agudo fue breve y leve o el diagnóstico no está claro, o si se presentan efectos secundarios importantes, se podría estar más listo para intentar la reducción cuidadosa de la dosis. Si en la fase aguda hay un intento de suicidio o un acto agresivo (con consecuencias potencialmente desastrosas para el paciente como el tratamiento forense), se ha de titubear. Y, si los pacientes han mejorado claramente pero todavía están sintomáticos pese al tratamiento, los intentos para reducir la dosis también parecen contraintuitivos. Puesto que —debido a la subjetividad de los desenlaces psiquiátricos— hay espacio para la interpretación, en el futuro tendrá que presentarse evidencia de que los pacientes pueden decidir por ellos mismos.

Stefan Leucht

Department of Psychiatry and Psychotherapy, Technische Universität München Klinikum rechts der Isar, Munich, Germany

1. Morgan C, Lappin J, Heslin M et al. *Psychol Med* 2014;44:2713-26.
2. Huhtaniska S, Jääskeläinen E, Hirvonen N et al. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2017;32:e2574.
3. Chouinard G, Jones BD. *Am J Psychiatry* 1980;137:16-21.
4. Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D et al. *JAMA Psychiatry* 2013;70:913-20.
5. Ciompi L. *Schizophr Bull* 1980;6:606-18.
6. Jääskeläinen E, Juola P, Hirvonen N et al. *Schizophr Bull* 2013;39:1296-306.
7. Vermeulen J, van Rooijen G, Doedens P et al. *Psychol Med* 2017;47:2217-28.
8. Lesh TA, Tanase C, Geib BR et al. *JAMA Psychiatry* 2015;72:226-34.
9. Leucht S, Tardy M, Komossa K et al. *Lancet* 2012;379:2063-71.
10. Zipursky RB, Menezes NM, Streiner DL. *Schizophr Res* 2014;152:408-14.
11. Leucht S, Hierl S, Dold M et al. *Br J Psychiatry* 2012;200:97-106.
12. Kissling W, Kane JM, Barnes TR et al. In: Kissling W (ed). *Guidelines for neuroleptic relapse prevention in schizophrenia*. Heidelberg: Springer, 1991:155-63.

DOI:10.1002/wps.20520

Tratamiento de mantenimiento antipsicótico en la esquizofrenia y la importancia de prevenir la recaída

En el artículo de Correll et al¹ se efectúa un análisis crítico de la literatura sobre el tratamiento antipsicótico de mantenimiento en la esquizofrenia. Este es un tema muy importante pero mal comprendido. La escasez de estudios a largo plazo bien realizados dificulta llegar a conclusiones firmes en relación con el cociente riesgo-beneficio y el tratamiento antipsicótico existente. Sin embargo, este artículo proporciona un panorama exhaustivo de los pros y los contras de este tratamiento. Los profesionales clínicos harían bien en leer con detenimiento el artículo.

Pese a sus beneficios demostrados, es bien reconocido que el tratamiento antipsicótico a largo plazo conlleva riesgos de toxicidad importantes, efectos adversos e incomodidades. Por estos motivos, los pacientes y los profesionales clínicos continúan tomando en cuenta la posibilidad de suspender el tratamiento en alguna etapa. Aunque la opción de suspender con éxito los antipsicóticos una vez que se ha logrado una respuesta favorable sería muy deseable, la realidad es que con las estrategias actuales no cabe esperar realísticamente que alcancen este objetivo. Pese a nuestros mejores esfuerzos, la enfermedad sigue caracterizándose a menudo por su cronicidad, recidiva de síntomas psicóticos cuando se suspende el tratamiento y deficiencias persistentes con efectos negativos sobre funcionalidad, autonomía y vida independiente, así como la calidad de vida².

Hay varios aspectos importantes en torno a la naturaleza de los episodios de recaída que tanto profesionales clínicos como pacientes deberían tener presente al evaluar la suspensión del tratamiento antipsicótico. En primer lugar, las tasas de recaída son más altas que lo que suele reconocerse cuando se suspenden los antipsicóticos, aun después de un solo episodio de psicosis. En un análisis sistemático reciente se informó una media ponderada de tasa de recidiva a un año de 77%, y a los dos años el riesgo de recidiva había aumentado a más del 90%³.

En segundo lugar, no se cuenta con predictores clínicamente útiles de cuáles individuos probablemente suspenderán con éxito el tratamiento antipsicótico. De hecho, un estudio en una muestra pequeña mostró que, paradójicamente, los pacientes que tenían

la respuesta más favorable al tratamiento podían tener más riesgo de recaída⁴.

En tercer lugar, no hay signos de advertencia fiables de recaída inminente, y las intervenciones con medicación de rescate temprana pueden no evitar efectivamente la recidiva de la enfermedad declarada⁵. La evidencia indica que, una vez que ha ocurrido un primer episodio psicótico, disminuye el umbral para la recidiva de la enfermedad. A diferencia del primer episodio, en el que el inicio de la enfermedad suele ser gradual y los síntomas prodrómicos surgen en el curso de meses e incluso años, el segundo y subsiguientes episodios tienden a ocurrir bruscamente, sin signos de advertencia tempranos fiables y con un retorno rápido de los grados de gravedad de los síntomas similares a los del episodio previo⁶. En consecuencia, la suspensión del tratamiento, aun con seguimiento cuidadoso y reinicio inmediato del tratamiento, corre el riesgo de exponer a los pacientes a las consecuencias de la psicosis declarada. Esto significa que la estrategia que suele citarse de “suspensión dirigida” —es decir, vigilar cuidadosamente a los pacientes mientras se reduce y se suspende el tratamiento, con reinicio inmediato del tratamiento ante los primeros signos de recidiva— puede no ser eficaz.

En cuarto lugar, un periodo más prolongado de tratamiento antes de la suspensión no reduce el riesgo de recaída. Estudios en los cuales se continuó el tratamiento durante dos años antes de la suspensión, comunicaron tasas de recaída similares a las observadas en los pacientes que se trataron durante seis meses antes de la suspensión⁷. Aunque no se han llevado a cabo estudios de suspensión a más largo plazo, no hay motivo para creer que el tratamiento de los pacientes por un periodo más prolongado reducirá su probabilidad de recidiva de la enfermedad una vez que suspenda la medicación.

Por último, ninguna estrategia de suspensión ha demostrado mejorar la probabilidad de suspender satisfactoriamente el tratamiento antipsicótico. Como lo señalaron Correll et al¹, aunque las intervenciones psicosociales son tratamientos auxiliares eficaces, no pueden considerarse como una alternativa a la medicación antipsicótica. Además, no han dado resul-

tado otros métodos, como la reducción gradual de la dosis seguida de suspensión del tratamiento antipsicótico.

La recidiva de la enfermedad conlleva riesgos psicosociales importantes. Por ejemplo, hay un riesgo de autolesión y daño a otros. Además, las recaídas pueden perturbar las amistades y las relaciones y tener un efecto negativo sobre la educación y el empleo. También pueden restringir la autonomía, contribuir al estigma y ocasionar gran angustia en los pacientes y sus familias. Además, las recaídas incrementan enormemente la carga económica general del tratamiento de la esquizofrenia.

Además de estas consecuencias psicosociales negativas de la recaída, puede haber un riesgo adicional de daño biológico. Aunque es variable la respuesta al tratamiento cuando se reinician los antipsicóticos después de una recaída, algunos pacientes muestran una alteración prolongada de la respuesta y, lo que es importante, surge el fracaso del tratamiento en un subgrupo de aproximadamente uno por cada seis pacientes. El fracaso del tratamiento ocurre independientemente de que sea la primera recaída o una subsiguiente, e incluso cuando se reintroduce el tratamiento inmediatamente después de los primeros signos de recidiva de la enfermedad⁸.

Dados todos estos riesgos potenciales asociados a la recidiva de la enfermedad, junto con la evidencia clara de eficacia de los antipsicóticos en estudios de prevención de recaídas⁹, es comprensible que los profesionales clínicos continúen priorizando la prevención de las recaídas a través del tratamiento antipsicótico continuo como un objetivo terapéutico. Esto es a pesar de la serie de efectos adversos considerables que conlleva la medicación antipsicótica. Esta carga se puede reducir mediante la selección prudente del mejor antipsicótico tolerado de acuerdo con las características individuales del paciente, y con la dosis eficaz más baja. También hay la necesidad de que se desarrollen nuevos medicamentos antipsicóticos que sean mejor tolerados y a la vez más eficaces para proporcionar tratamiento ininterrumpido, incluyendo formulaciones inyectables de acción prolongada.

Por último, hay una necesidad urgente de más estudios dirigidos a identificar mejor a individuos que tengan más probabili-

dades de suspender con éxito el tratamiento, y de caracterizar los signos tempranos clínicamente útiles que advierten recaídas inminentes, lo mismo que desarrollar estrategias de tratamiento que más probablemente conlleven una suspensión exitosa.

Mientras tanto, recomendar el tratamiento de mantenimiento persistente con el antipsicótico más seguro y mejor tolerado con la dosis terapéutica más baja es la mejor opción para lograr resultados óptimos.

El tratamiento de la esquizofrenia con antipsicóticos a largo plazo: un debate perenne

Una serie de ideas vienen a la mente al releer el debate reciente en torno al cociente beneficio/riesgo del tratamiento de mantenimiento con antipsicótico en pacientes con esquizofrenia.

En primer lugar, parece difícil explicar por qué uno de los hallazgos mejor documentados en la investigación del tratamiento psiquiátrico, es decir, el hecho de que la ingesta continua de antipsicóticos evita las recaídas con un número necesario de pacientes a tratar de 3¹, una tasa de éxito que debe verse con envidia desde la perspectiva de otras especialidades médicas, se cuestiona con base en un puñado de estudios de rigor metodológico no óptimo².

En segundo lugar, uno se pregunta por qué constructos hipotéticos históricos, como la "psicosis por supersensibilidad"³, que nunca han demostrado validez aceptable desde que originalmente se plantearon, son objeto de un renacimiento súbito.

En tercer lugar, es interesante observar cómo investigadores clínicos renombrados, al revisar el tema con base en la misma serie de datos, llegan, al menos subliminalmente, a conclusiones divergentes, defendiendo el uso cauteloso de antipsicóticos por una parte⁴ y proponiendo una crítica cautelosa por otra⁵.

Por último, me parece desconcertante que los estudios clínicos modernos rigurosamente diseñados, que cumplen las exigencias de la psicofarmacología académica, al igual que las reglas y las directrices de las autoridades sanitarias, todavía debatan con un escepticismo de una calidad casi paranoide, solo porque son "patrocinados por la industria".

Pongámoslo en claro: Estoy absolutamente a favor de la demolición iconoclasta de paradigmas si está basada en evidencia.

Robin Emsley

Faculty of Medicine and Health Sciences, Stellenbosch University, Cape Town, South Africa

1. Correll CU, Rubio JM, Kane JM. *World Psychiatry* 2018;17:149-60.
2. Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM et al. *Am J Psychiatry* 2005;162:441-9.
3. Zipursky RB, Menezes NM, Streiner DL. *Schizophr Res* 2014;152:408-14.
4. Gaebel W, Riesbeck M, Wolwer W et al. *Schizophr Res* 2016;170:168-76.

5. Schooler NR, Keith SJ, Severe JB et al. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:453-63.
6. Emsley R, Chiliza B, Asmal L et al. *BMC Psychiatry* 2013;13:50.
7. Emsley R, Nuamah I, Hough D et al. *Schizophr Res* 2012;138:29-34.
8. Emsley R, Chiliza B, Asmal L. *Schizophr Res* 2013;148:117-21.
9. Leucht S, Tardy M, Komossa K et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD008016.

DOI:10.1002/wps.20521

Este es uno de los principios que guían la investigación científica, reproducir o falsificar. Sin embargo, en mi humilde punto de vista, no encuentro evidencia sustancial de una serie importante de estudios clínicos que convincentemente planteen el hecho principal de que los antipsicóticos previenen la recaída de la esquizofrenia en cuestión. Está de más decir que esto no obvia la necesidad de ajustar los detalles más finos de la prevención de recaídas con antipsicóticos. En tiempos más recientes, las expectativas del tratamiento se han extendido más allá de la simple prevención de la recidiva de síntomas psicóticos. Esto me lleva desde mis puntos más generales a temas que más específicamente aborda el análisis de Correll et al⁶. Aunque los autores proporcionan una descripción minuciosa, equilibrada y clínicamente muy útil del tema, dos cuestiones, a mi entender, merecen atención adicional. Una de ellas tiene que ver con la evaluación de los resultados y la otra, con los resultados psicosociales.

Me gustaría ahondar en la metodología de la evaluación desde tres perspectivas: diagnóstico, vigilancia de la toxicidad y cuantificación de los desenlaces psicosociales. Con respecto al primero, hay que reconocer que la esquizofrenia todavía es un concepto un poco esquivo. Pese a las iniciativas del DSM-5 y de la próxima ICD-11, la heterogeneidad del síndrome, por lo que respecta a la presentación psicopatológica lo mismo que a sus fundamentos neurobiológicos, nos ha dejado con cierto grado de incertidumbre diagnóstica. Desde luego, esta falta de homogeneidad también repercute en la calidad de los estudios clínicos, dejándonos con un grado considerable de varianza, aun al analizar variables claramente definidas como la re-

cidiva de los síntomas. Esto implica que, según se pone en evidencia básicamente en todos los demás campos de la medicina, quedamos con hallazgos de grupo basados en valores medios, lo que nos permite solo predicciones limitadas de desenlaces individuales. Aunque la medicina personalizada o de precisión está en la lista de deseos de todos también en este campo, aun no se ha convertido en una realidad clínica, aunque hay alguna luz al final del túnel⁷.

Un problema que parece un poco más fácil de resolver es el de la evaluación fiable de la toxicidad y tolerabilidad. Muchos ensayistas clínicos todavía se basan en la notificación espontánea de efectos adversos. Esto notoriamente no es fiable, sobre todo en un trastorno con alteraciones comunicativas y cognitivas bien documentadas. Las escalas de evaluación estandarizadas para todos los efectos adversos, como las disponibles para los efectos secundarios motores extrapiramidales, necesitan implementarse en estudios clínicos, sobre todo en estudios de fases II y III. Se ha documentado bien para los efectos motores secundarios la discrepancia entre los efectos adversos basados en una escala de evaluación y los efectos adversos evaluados de manera subjetiva⁸.

En este contexto, me gustaría también subrayar las dificultades de documentar de manera fiable los desenlaces psicosociales, comenzando por señalar las dificultades en evaluar la calidad de vida desde una perspectiva subjetiva u objetiva en pacientes que padecen distorsión de la realidad. Esto se vuelve más difícil al considerar la influencia de la diversidad sociocultural y geopolítica en estudios clínicos multicéntricos a mayor escala, a menudo internacionales. Lo mismo es aplicable cuando se toman en cuenta otras variables psicosociales relevantes, como las

tasas de empleo, que infieren tremendamente con base en especificaciones regionales. Aun dentro del mismo país, reclutar a pacientes de diversas condiciones socioeconómicas dificulta mucho la interpretación de los resultados obtenidos.

Por último, me gustaría subrayar la importancia del estigma y la discriminación desde dos puntos de vista diferentes, es decir, los causados por una recaída psicótica y por los efectos secundarios de la medicación. Comenzando por los últimos, quienes tenemos experiencia suficiente en el campo para todavía recordar a los pacientes intensamente parkinsonizados y acatísicos con antipsicóticos apreciamos el hecho de que estos efectos secundarios aunque no totalmente eliminados, son, en el verdadero sentido de la palabra, considerablemente menos visibles con los antipsicóticos de nueva generación. Además del malestar subjetivo que experimentan pacientes con efectos secundarios motores, esto también reduce bastante el estigma ocasionado por la medicación, pues los pacientes están menos evidentemente “alterados” en su aspecto motor.

En una nota diferente pero relacionada, el estigma y la discriminación también pueden ser algunas de las secuelas de los síntomas psicóticos, y no se percibe

lo suficiente la repercusión negativa que la conducta inusual, rara y a veces peligrosa puede tener en la reintegración psicosocial. Se ha documentado bien que reducir la dosis de antipsicótico por debajo de un nivel crítico, o suspender del todo la medicación, aumenta el riesgo de síntomas residuales o recaídas⁹. En un mundo ideal, la sociedad puede encontrar aceptable un determinado nivel de síntomas, si el paciente no sufre subjetivamente, a pesar de que lamentablemente no vivimos en este mundo ideal y los síntomas como los que experimentan los pacientes con esquizofrenia todavía dan lugar a un grado considerable de estigma y discriminación, lo cual no se debe subestimar.

En general, estoy completamente de acuerdo con Correll et al de que la mayor parte de la evidencia disponible todavía respalda el uso cauteloso basado en evidencia del tratamiento antipsicótico de mantenimiento en la mayoría de pacientes que padecen esquizofrenia. Involucrar a los pacientes y, si se cuenta con ellos, otras personas significativas en consideraciones de tratamiento es una condición sine qua non. Además, las evaluaciones regulares de riesgo/beneficio, así como los ajustes de la medicación basados en una vigilancia de los grados de síntomas y toxicidad/tolerabilidad, son un requisito evidente. Aunque tal vez todavía

no contemos con las herramientas para proporcionar una medicina personalizada predictiva, la atención individualizada basada en estas consideraciones permite optimizar las opciones de manejo para toda persona afectada por este trastorno mental grave.

W. Wolfgang Fleischhacker

Division of Psychiatry I, Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatics, Medical University Innsbruck, Innsbruck, Austria

1. Leucht S, Tardy M, Komossa K et al. *Lancet* 2012;379:2063-71.
2. Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D et al. *JAMA Psychiatry* 2013;70:913-20.
3. Chouinard G, Jones BD. *Am J Psychiatry* 1980;137:16-21.
4. Goff DC, Falkai P, Fleischhacker WW et al. *Am J Psychiatry* 2017;174:840-9.
5. Murray RM, Quattrone D, Natesan S et al. *Br J Psychiatry* 2016;209:361-5.
6. Correll CU, Rubio JM, Kane JM. *World Psychiatry* 2018;17:149-60.
7. DeLisi LE, Fleischhacker WW. *Curr Opin Psychiatry* 2016;29:187-9.
8. Widschwendter CG, Karayal ON, Kolluri S et al. *Int J Neuropsychopharmacol* 2015;18(12).
9. Uchida H, Suzuki T, Takeuchi H et al. *Schizophr Bull* 2011;37:788-99.

DOI:10.1002/wps.20542

Fármacos antipsicóticos: retos y orientaciones futuras

Unos sesenta años transcurridos desde el primer uso de la clorpromazina para tratar la esquizofrenia, vale la pena reflexionar de dónde venimos. En la década de 1950, no se sabía que la dopamina era un neurotransmisor, cómo funcionaban los antipsicóticos, sobre qué síntomas actuaban o, de hecho, si siquiera tenían alguna acción¹. Ahora sabemos que la dopamina es un neurotransmisor, que todos los antipsicóticos son antagonistas de receptor de dopamina y, como lo analizan Correll et al², estudios aleatorizados de doble enmascaramiento controlados con placebo a gran escala sin lugar a dudas han demostrado que funcionan tanto para tratar los episodios psicóticos agudos como para reducir las tasas de recaída a corto y a mediano plazo.

Los datos metanalíticos recientes generados por más de 60 años de estudios controlados con placebo estiman que la diferencia media estandarizada (DME) entre los antipsicóticos y el placebo es de

0,38, observándose un mayor efecto sobre los síntomas positivos (DME = 0,45) que sobre los síntomas negativos (DME = 0,35), la calidad de vida (DME = 0,35) o la depresión (DME = 0,27)³. Tales magnitudes de efecto son equivalentes o mayores que las observadas para los tratamientos utilizados en muchos trastornos comunes de la salud física, tales como los inhibidores de enzima conversiva de angiotensina (ACE) para reducir las complicaciones cardíacas y la mortalidad a consecuencia de hipertensión (DME = 0,16) y las estatinas para reducir el riesgo de cardiopatía y accidente cerebrovascular (DME = 0,15)⁴. Claramente, hemos andado un largo camino desde la década de 1950 pero, a pesar de estos datos robustos sobre los antipsicóticos, persisten muchas brechas fundamentales de conocimiento.

Una brecha evidente resaltada en este Fórum es que todavía no podemos afirmar de manera concluyente cuál debería ser la duración óptima del tratamiento con

medicación antipsicótica, una vez que un paciente se ha restablecido de un episodio agudo. En la práctica actual, muchos pacientes se tratan con medicación antipsicótica a largo plazo si no es que de por vida, para tratar de evitar la frecuencia y la gravedad de las recaídas, que pueden ser muy perturbadoras para la vida de una persona.

Cuando los pacientes no tienen síntomas pero presentan efectos secundarios, como aumento de peso, que pueden acortar la vida y también afectar su calidad de vida, el equilibrio riesgo-beneficio para la prevención de las recaídas está finamente equilibrado. Efectivamente, como Correll et al lo resaltan, se dispone de escasa evidencia de estudios aleatorizados controlados de doble ciego que respalde el tratamiento profiláctico más allá de dos a tres años. Aunque algunos estudios naturalistas proporcionan apoyo para el tratamiento más allá de este lapso de tiempo, las limitaciones inherentes a

este diseño significan que la cuestión sigue sin resolverse y las guías no pueden ser concluyentes.

Esto es un reto para el campo que necesita resolverse. Necesitaremos estudios más prolongados y crucialmente aleatorizados y controlados más extensos. Esto no será fácil, pero otros campos han afrontado este reto. Por ejemplo, en el caso de los ejemplos antes descritos, estatinas e inhibidores de ACE, en la actualidad se dispone de una serie de estudios aleatorizados controlados con placebo de varios miles de pacientes. Estos estudios son aproximadamente dos órdenes de magnitud más extensos y cinco a diez veces más prolongados que el estudio controlado aleatorizado a largo plazo típico en la esquizofrenia. Estos tamaños de muestra considerables brindan la potencia para tener un seguimiento prolongado, sin tomar en cuenta los cambios y la deserción del tratamiento. Es probable que necesitemos nuevas formas de investigar, incluyendo consorcios académicos internacionales, así como asociación con la industria farmacéutica y los gobiernos, para lograr tales estudios a gran escala.

Correll et al también resaltan la heterogeneidad en la esquizofrenia, algo que cada vez resulta más evidente en la neurobiología subyacente al trastorno así como sus manifestaciones clínicas, evolución y respuesta al tratamiento⁵.

La resistencia al tratamiento probablemente es la manifestación más clínicamente importante de la heterogeneidad en pacientes con esquizofrenia, y sigue siendo un problema importante que continúa desencadenando debate sobre su fisiología, diagnóstico y manejo clínico⁶. Se considera que aproximadamente un tercio de los pacientes tienen enfermedades resistentes a tratamiento, y alrededor del 15% muestra resistencia al tratamiento desde el inicio de la enfermedad⁷. Además, no tenemos manera de identificar a los individuos cuya enfermedad se beneficiará con el tratamiento antipsicótico.

Por consiguiente, un gran número de pacientes en la actualidad recibe tratamiento antipsicótico aunque es improbable que sus enfermedades respondan a los antagonistas de dopamina. Las soluciones para esto probablemente se encontrarán en parte en la identificación

de biomarcadores que permitan estratificar la enfermedad, por ejemplo, según la probabilidad de respuesta a antagonistas de receptor de dopamina y, en el futuro, nueva medicación antagonista de receptor de dopamina.

Como lo demuestran tanto los datos de estudios como la experiencia clínica, el tratamiento antipsicótico actual funciona muy eficazmente para reducir los síntomas positivos de la esquizofrenia, mientras que los síntomas negativos y cognitivos a menudo permanecen problemáticos. Los síntomas cognitivos en particular se relacionan con desenlaces funcionales deficientes en la esquizofrenia, pero nuestros tratamientos actuales no hacen nada por ellos. De hecho, hay evidencia que indica que los agonistas de dopamina pueden causar síntomas negativos cognitivos secundarios en personas con esquizofrenia⁹. En términos sencillos, tomar un antipsicótico puede ser desagradable para algunos pacientes, y dar lugar a síntomas secundarios. Esto resalta el tercer reto en este campo: la necesidad de desarrollar tratamientos que sean más que solo antipsicóticos y que los pacientes estén contentos de tomarlos a largo plazo si es necesario.

La dificultad final es que nuestras medicaciones antipsicóticas actuales no son modificadoras de enfermedad. Se considera que la disfunción de dopamina estriatal presináptica favorece los síntomas de esquizofrenia¹⁰, pero todos nuestros fármacos antipsicóticos actuales actúan en la zona post-sináptica. Por consiguiente, bloquean las consecuencias de la disfunción presináptica de dopamina, pero no abordan la disfunción de dopamina subyacente, que persiste aun después del tratamiento a largo plazo. Esto proporciona una explicación neurobiológica de por qué los pacientes pueden recaer o suspender el tratamiento antipsicótico.

Dirigirse a la anomalía corriente arriba o a los factores que conducen a la misma es un enfoque alternativo que podría ser mejor tolerado y más eficaz a largo plazo. En términos generales, los sistemas glutamatérgicos y GABAérgicos tienen efectos excitadores e inhibidores, respectivamente, sobre el sistema de dopamina. Estudios genéticos que miden variantes de número de copias en pacientes con

esquizofrenia¹¹ indican que anomalías en los sistemas neurotransmisores pueden ser decisivas para la regulación corriente arriba de la dopamina. Hallazgos como estos parecen indicar que abordar específicamente el control de la función de dopamina subcortical por GABA y glutamato podría modificar la fisiopatología y potencialmente incluso ser modificador de la enfermedad. Las interacciones entre factores psicosociales y cambios biológicos¹² también resalta el potencial de que tratamientos psicológicos sean modificadores de enfermedad.

Está claro que hemos andado un largo camino desde 1950 en lo que respecta a la comprensión de la fisiopatología de la esquizofrenia y su tratamiento, y esto ha planteado nuevas interrogantes y problemas. Los fármacos antipsicóticos seguirán siendo una parte crucial de nuestro arsenal terapéutico en los próximos años, de manera que nos corresponde abordar las cuestiones que persistan.

Oliver H. Howes¹⁻³, Stephen J. Kaar¹

¹Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK;

²Medical Research Council London Institute of Medical Sciences, London, UK; ³Institute of Clinical Sciences, Imperial College, Ham-

mersmith Hospital Campus, London, UK

1. Howes O, McCutcheon R, Stone J. *J Psychopharmacol* 2015;29:97-115.
2. Correll CU, Rubio JM, Kane JM. *World Psychiatry* 2018;17:149-60.
3. Leucht S, Leucht C, Huhn Met al. *Am J Psychiatry* 2017;174:927-42.
4. Leucht S, Hierl S, Kissling Wet al. *Br J Psychiatry* 2012;200:97-106.
5. Brugger SP, Howes OD. *JAMA Psychiatry* 2017;74:1104-11.
6. Howes OD, McCutcheon R, Agid O et al. *Am J Psychiatry* 2016;174:216-29.
7. Lally J, Ajnakina O, Di Forti M et al. *Psychol Med* 2016;46:3231-40.
8. Green MF. *J Clin Psychiatry* 2016;77(Suppl. 2):8-11.
9. Kirschner M, Aleman A, Kaiser S. *Schizophr Res* 2017;186:29-38.
10. Demjaha A, Murray RM, McGuire PK et al. *Am J Psychiatry* 2012;169:1203-10.
11. Pocklington AJ, Rees E, Walters JT et al. *Neuron* 2015;86:1203-14.
12. Howes OD, Murray RM. *Lancet* 2014; 383:1677- 87.

DOI:10.1002/wps.20522

Oportunidades infrautilizadas para optimizar el manejo de la medicación en el tratamiento a largo plazo de la esquizofrenia

Millones de personas utilizan medicación antipsicótica y miles de profesionales clínicos prescriben y vigilan este tratamiento en todo el mundo. En su análisis, Correll et al¹ resaltan aspectos clave relacionados con el uso a largo plazo de estos medicamentos. Aquí describimos con más detalle tales cuestiones, basándonos en la literatura adicional y datos de estudios de cohortes finlandeses¹⁻⁶.

Tres piedras angulares en la medicación a largo plazo de la esquizofrenia son el uso de antipsicóticos basado en evidencia, las terapias psicosociales complementarias y el manejo óptimo de la medicación. Correll et al analizan hallazgos clave y problemas con la primera y segunda de estas piedras angulares. ¿Podría un buen manejo de la medicación aliviar estos problemas?

El manejo de la medicación se define como un proceso dirigido a facilitar el uso seguro y eficaz de medicamentos y optimizar los resultados terapéuticos⁷. Se han planteado múltiples modelos en el manejo de la medicación^{2,7}, pero no se dispone de análisis sistemáticos, metanálisis o recomendaciones de tratamiento general. La evidencia incompleta sobre el contenido y la rentabilidad del manejo óptimo de la medicación antipsicótica debe equilibrarse con el desarrollo de procedimientos específicos de cada organización.

Los enfoques adecuados para el manejo de la medicación comprenden la toma de decisiones compartida en la prescripción, seguimiento y vigilancia a intervalos regulares⁷. Además, es preciso asegurar la documentación cuidadosa de la respuesta, continuidad y coordinación del tratamiento por un equipo multidisciplinario bien capacitado. Sin embargo, en la práctica clínica el manejo de la medicación suele no ser óptimo^{6,7}. Los pacientes con esquizofrenia que tienen alteraciones de la cognición o motivación o recursos económicos insuficientes, tienen un incremento en el riesgo de manejo inadecuado de la medicación.

Los principios importantes comprenden evitar dosis máximas y polifarmacia, a favor de utilizar la dosis eficaz y tolerada más baja que sea posible, seleccionar un antipsicótico que conlleve mínimos

efectos secundarios y utilizar intervenciones psicosociales complementarias. Por ejemplo, las intervenciones de manejo máximo psicosocial y de medicación redujeron la dosis media de antipsicóticos de 370 a 160 mg/día como equivalentes de clorpromazina en una comunidad terapéutica finlandesa de pacientes con psicosis aguda². Sin embargo, las dosis actualmente utilizadas pueden ser en ocasiones muy elevadas, como un reflejo de las terapias psicosociales insuficientes o faltantes o un manejo deficiente de la medicación.

Las guías de práctica clínica actual son inespecíficas por lo que respecta a las dosis óptimas, la reducción gradual de la dosis, el mantenimiento de una dosis baja y la suspensión de antipsicóticos. Las guías no especifican cómo realizar la reducción gradual (es decir, en qué momento en la evolución clínica de la enfermedad y durante qué periodo). Esta incertidumbre puede dificultar más a los profesionales clínicos decidir la reducción o la suspensión de la dosis a causa de los riesgos potenciales. En la práctica, los cambios en la dosis de antipsicóticos se realizan mediante prueba y vigilancia de la respuesta clínica en cada paciente. Esta prueba presupone un buen manejo de la medicación.

Un objetivo decisivo a largo plazo en el manejo de la medicación es minimizar los efectos secundarios adversos como la discinesia tardía, el aumento de peso o las alteraciones metabólicas. Los efectos adversos atribuibles a la exposición crónica a antipsicótico suelen acumularse durante un periodo de años. Un metanálisis reveló interrelaciones entre el uso de antipsicótico a largo plazo y cambios en el volumen del cerebro⁸. Los antipsicóticos también pueden influir en la plasticidad cerebral y la función cognitiva⁵. Los efectos en el cerebro al parecer dependen de la dosis: las dosis acumuladas elevadas se relacionan con alteraciones del cerebro³ y deterioro cognitivo⁵. Prestar atención a los efectos secundarios y ajustar y tratar de hallar la dosis eficaz y tolerada más baja podría también disminuir drásticamente la elevada prevalencia de incumplimiento de la medicación en la esquizofrenia⁹.

Como lo resaltan Correll et al, hay dificultades metodológicas importantes al estudiar el uso de antipsicótico a largo plazo. La evidencia científica sobre la reducción de la dosis o la suspensión de la medicación se basa principalmente en estudios observacionales, que están sujetos a posibles sesgos. Los estudios aleatorizados controlados (RCT) pueden ayudar a determinar solo la eficacia a corto plazo y los efectos adversos. Tales estudios tienden a ser reduccionistas cuando analizan las operaciones complejas entre cerebro, entorno, efecto de fármacos y tratamiento. Los RCT tienden a no detectar diferentes magnitudes de efecto en subgrupos y ventajas y daños a largo plazo.

El incumplimiento y la deserción también son problemas alarmantes en los estudios de medicación. El manejo eficaz de la medicación puede reducirlos. En el Estudio de Cohorte Natal del Norte de Finlandia de 1966³⁻⁶, inicialmente tuvimos una tasa baja de participación de pacientes durante el seguimiento a 9 años (44%). Con los esfuerzos de manejo máximos, incluidas las visitas a domicilio, la tasa de participación aumentó en los seguimientos subsiguientes (67%).

No hay avances importantes en la eficacia del tratamiento antipsicótico a la vista. Los antipsicóticos actuales disminuyen la expresión de la enfermedad, pero no restablecen las funciones cerebrales complejas perdidas. Muchos pacientes (y profesionales clínicos) no utilizan estos medicamentos de manera óptima, aun cuando su eficacia sea muy alta. Mejorar el manejo de la medicación y por tanto el cociente riesgo-beneficio de los antipsicóticos es una meta realista en el futuro cercano.

En resumen, las guías de tratamiento y normas de práctica actuales nos recomiendan cómo utilizar antipsicóticos, más definitivamente a nivel de grupo y durante los primeros años. El uso a largo plazo y las habilidades del manejo de la medicación y los servicios están inadecuadamente estudiados. Es importante saber qué no hacer al tratar de mejorar a largo plazo el manejo de la medicación. No hay que dejar al paciente solo con la medicación. No hay que olvidar la potencia intelectual y la necesidad de psicoedu-

cación y apoyo social para los pacientes y sus familiares. No hay que permanecer silencioso y no informado sobre las actitudes de los pacientes hacia el fármaco, el cumplimiento del tratamiento y las experiencias negativas. No hay que utilizar únicamente el cerebro, sino también el corazón y la empatía. No hay que suponer (aun siendo un profesional clínico bien capacitado y experimentado) una responsabilidad única para el tratamiento y la medicación a largo plazo, sino involucrar a equipos psiquiátricos y somáticos, garantizar la continuidad de la atención y el apoyo de la organización.

La eficacia y el equilibrio riesgo-beneficio de los antipsicóticos no son inmutables.

Se pueden mejorar a través del manejo óptimo de la medicación, sobre todo después de los primeros años de la enfermedad.

Matti Isohanni¹, Jouko Miettunen^{1,2}, Erika Jääskeläinen^{1,3}, Jani Moilanen¹, Anja Hulkko^{1,2}, Sanna Huhtaniska^{1,2}

¹Center for Life Course Health Research, University of Oulu, Oulu, Finland; ²Medical Research Center Oulu, Oulu University Hospital and University of Oulu, Oulu, Finland; ³Department of Psychiatry, Oulu University Hospital, Oulu, Finland.

1. Correll CU, Rubio JM, Kane JM. *World Psychiatry* 2018;17:149-60.
2. Isohanni M. *Acta Universitatis Ouluensis* 1983;D111:5.

3. Veijola J, Guo JY, Moilanen JS et al. *PLoS One* 2014;9:e101689.
4. Moilanen J, Haapea M, Miettunen J et al. *Eur Psychiatry* 2013;28:53-8.
5. Husa AP, Rannikko I, Moilanen J et al. *Schizophr Res* 2014;158:134-41.
6. Nykänen S, Puska V, Tolonen J-P et al. *Psychiatry Res* 2016;235:160-8.
7. Howard PB, El-Mallakh P, Miller AL. *Psychiatr Serv* 2009;60:929-35.
8. Huhtaniska S, Jääskeläinen E, Hirvonen N et al. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2017;32:e2574.
9. Garcia S, Martinez-Cengotitabengoa M, Lopez-Zurbano S et al. *J Clin Psychopharmacol* 2016;36:355-71.

DOI:10.1002/wps.20523

El estudio de campo de la fiabilidad de los diagnósticos de trastornos mentales con gran morbilidad para el desarrollo de la ICD-11: resultados en pacientes adultos en contextos psiquiátricos de 13 países

GEOFFREY M. REED^{1,2*}, PRATAP SHARAN^{3*}, TAHILIA J. REBELLO^{1,4}, JARED W. KEELEY⁵, MARÍA ELENA MEDINA-MORA², OYE GUREJE⁶, JOSÉ LUIS AYUSO-MATEOS⁷, SHIGENOBU KANBA⁸, BRIGITTE KHOURY⁹, CARY S. KOGAN¹⁰, VALERY N. KRASNOV¹¹, MARIO MAJ¹², JAIR DE JESÚS MARI¹³, DAN J. STEIN¹⁴, MIN ZHAO¹⁵, TSUYOSHI AKIYAMA¹⁶, HOWARD F. ANDREWS^{4,17}, ELSON ASEVEDO¹³, MAJDA CHEOUR¹⁸, TECELLI DOMÍNGUEZ-MARTÍNEZ^{2,19}, JOSEPH EL-KHOURY⁹, ANDREA FIORILLO¹², JEAN GRENIER²⁰, NITIN GUPTA²¹, LOLA KOLA⁶, MAYA KULYGINA¹¹, ITZIAR LEAL-LETURIA⁷, MARIO LUCIANO¹², BULUMKO LUSU¹⁴, J. NICOLÁS I. MARTÍNEZ-LÓPEZ², CHIHIRO MATSUMOTO²², LUCKY UMUKORO ONOFA²³, SABRINA PATERNITI²⁴, SHIVANI PURNIMA³, REBECA ROBLES², MANOJ K. SAHU²⁵, GOODMAN SIBEKO¹⁴, NA ZHONG¹⁵, MICHAEL B. FIRST^{1,4}, WOLFGANG GAEBEL²⁶, ANNE M. LOVELL²⁷, TOSHIMASA MARUTA²⁸, MICHAEL C. ROBERTS²⁹, KATHLEEN M. PIKE¹

¹Department of Psychiatry, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, NY, USA; ²National Institute of Psychiatry Ramón de la Fuente Muñiz, México City, México; ³Department of Psychiatry, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India; ⁴New York State Psychiatric Institute, New York, NY, USA; ⁵Department of Psychology, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA, USA; ⁶Department of Psychiatry, University of Ibadan, Nigeria; ⁷Department of Psychiatry, Universidad Autónoma de Madrid, IIS-P and Instituto de Salud Carlos III, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Madrid, Spain; ⁸Department of Neuropsychiatry, Kyushu University, Fukuoka City, Japan; ⁹Department of Psychiatry, American University of Beirut Medical Center, Beirut, Lebanon; ¹⁰School of Psychology, University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada; ¹¹Moscow Research Institute of Psychiatry, National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology, Moscow, Russian Federation; ¹²Department of Psychiatry, University of Campania "L. Vanvitelli", Naples, Italy; ¹³Department of Psychiatry, Universidade Federal de Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil; ¹⁴Department of Psychiatry, University of Cape Town and South African Medical Research Council Unit on Risk and Resilience in Mental Disorders, Cape Town, South Africa; ¹⁵Shanghai Mental Health Center and Department of Psychiatry, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, People's Republic of China; ¹⁶NTT Medical Center Tokyo, Tokyo, Japan; ¹⁷Departments of Biostatistics and Psychiatry, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, NY, USA; ¹⁸Department of Psychiatry, Tunis Al Manar University and Al Razi Hospital, Tunis, Tunisia; ¹⁹Cátedras CONACYT, National Council for Science and Technology, Mexico City, Mexico; ²⁰Institut du Savoir Montfort - Hôpital Montfort & Université d'Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada; ²¹Department of Psychiatry, Government Medical College and Hospital, Chandigarh, India; ²²Japanese Society of Psychiatry and Neurology, Tokyo, Japan; ²³Federal Neuropsychiatric Hospital Aro, Abeokuta, Nigeria; ²⁴Institute of Mental Health Research, Royal Ottawa Mental Health Centre, and Department of Psychiatry, University of Ottawa, Ontario, Canada; ²⁵Pt. Jawahar Lal Nehru Memorial Medical College, Raipur, Chhattisgarh, India; ²⁶Department of Psychiatry and Psychotherapy, Medical Faculty, Heinrich-Heine University, Düsseldorf, Germany; ²⁷Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale U988, Paris, France; ²⁸Health Management Center, Seitoku University, Matsudo City, Japan; ²⁹Office of Graduate Studies and Clinical Child Psychology Program, University of Kansas, Lawrence, KS, USA.

La clasificación diagnóstica fiable, clínicamente útil y aplicable a nivel mundial de los trastornos mentales es un fundamento esencial para la psiquiatría global. La World Health Organization (WHO) está por terminar la 11ª revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades y Trastornos de la Salud Afines (ICD-11). En el presente estudio se evaluó la fiabilidad entre profesionales que establecen el diagnóstico de los trastornos mentales que contribuyen a la máxima proporción de la morbilidad global de las enfermedades y los más altos niveles de utilización de servicios –esquizofrenia y otros trastornos psicóticos primarios, trastornos afectivos, trastornos por ansiedad y relacionados con temor y trastornos específicamente relacionados con estrés– en pacientes adultos que acudían por tratamiento a 28 centros participantes en 13 países. Se utilizó un diseño de coevaluador concomitante, enfocándose específicamente en si dos profesionales clínicos, basándose en la misma información clínica, coincidían en el diagnóstico al aplicar por separado las guías diagnósticas de la ICD-11. Un total de 1.806 pacientes fueron evaluados por 339 profesionales clínicos en el idioma local. Los coeficientes kappa intraclase para los diagnósticos ponderados por centro y prevalencia del estudio fluctuaron de 0,45 (trastorno distímico) a 0,88 (trastorno por ansiedad social) y se considerarían moderados a casi perfectos para todos los diagnósticos. En general, la fiabilidad de las guías diagnósticas de la ICD-11 fue superior a la previamente notificada para las guías de la ICD-10 equivalentes. Estos datos proporcionan apoyo sobre lo adecuado de las guías diagnósticas de la ICD-11 para la implementación a un nivel global. Los hallazgos aportarán información para la revisión ulterior de las guías diagnósticas de la ICD-11 antes de su publicación y el establecimiento de programas que apoyen la capacitación profesional y la implementación de la ICD-11 por los países integrantes de la WHO.

Palabras clave: Clasificación Internacional de las Enfermedades, ICD-11, diagnóstico, trastornos mentales, fiabilidad, esquizofrenia, trastornos afectivos, trastornos por ansiedad, trastornos específicamente relacionados con estrés.

(World Psychiatry 2018;17:174-186)

Un sistema de clasificación que garantice el diagnóstico de los trastornos mentales satisfactoriamente fiable, clínicamente útil y aplicable a un nivel global representa una base esencial para la psiquiatría global. Tal sistema facilita la identificación eficiente de personas con las máximas necesidades de salud mental cuando buscan atención médica y respalda el acceso al tratamiento apropiado y rentable¹.

Los sistemas de clasificación forman la interfaz de los encuentros clínicos y la información sanitaria, y son un fundamento importante para las decisiones relacionadas con políticas sanitarias y asignación de recursos a los niveles de sistema, nacional y global. Una clasificación que sea demasiado engorrosa de utilizar a nivel del encuentro clínico o que no proporcione información clínicamente útil al profesional de la salud tratan-

te, no se utilizará como se previó, no puede proporcionar datos agregados válidos y no apoyará un buen ejercicio clínico, investigación y elaboración de normativas².

La Organización Mundial de la Salud (WHO) está por concluir la 11ª revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades y Trastornos de la Salud Afines (ICD-11), que se divulgará en el 2018 para uso por los países integrantes de la WHO. La revisión ha brindado una oportunidad importante para que la clasificación de los trastornos mentales y de la conducta de la ICD se alinee a la evidencia empírica actual y el ejercicio clínico.

Para lograr estos objetivos, el Departamento de Salud Mental y Uso de Sustancias de la WHO asignó una serie de Grupos de Trabajo para que se enfocaran en diferentes clases de trastornos, y estos grupos han realizado análisis exhaustivos de la evidencia disponible, en los cuales se basan sus recomendaciones³⁻⁸.

Además, el Departamento de Salud Mental y Abuso de Sustancias ha llevado a cabo un programa sistemático y exhaustivo de estudios de campo formativos y evaluativos enfocados específicamente en la aplicabilidad global y la utilidad clínica de las Descripciones Clínicas y Guías Diagnósticas (CDDG) revisadas para los Trastornos Mentales, Conductuales y del Neurodesarrollo de la ICD-11. Estos estudios de campo son sustancialmente diferentes a las iniciativas previas en cuanto a su uso de metodologías innovadoras para investigar la aplicación de las guías en el contexto de la toma de decisiones clínicas⁹.

La eficacia de las CDDG de la ICD-11 en producir criterios clínicos más congruentes en comparación con las CDDG de la ICD-10¹⁰ en la actualidad se está evaluando en una serie de estudios de campo de casos y controles multilingües basados a través de Internet, que utilizan material de casos estandarizado en forma de viñetas, ya que éstas permiten la manipulación experimental de la información clínica de una manera que aísla los efectos del sistema de clasificación en la toma de decisiones diagnósticas^{11,12}. El uso de viñetas escritas ofrece muchas ventajas por lo que respecta a la estandarización y el control experimental.

Como un siguiente paso importante en la evaluación de las CDDG, los estudios de su implementación en contextos clínicos proporcionan una aproximación más plena de las sutilezas de evaluación, interpretación y toma de decisiones implícitas en establecer diagnósticos en pacientes de la vida real. Por consiguiente, se están llevando a cabo estudios de campo de implementación ecológica (EIFS) en contextos clínicos en varios países, a fin de investigar la fiabilidad diagnóstica y la utilidad clínica de las CDDG de la ICD-11 propuesta. Los centros para los EIFS están situados en países con amplias divergencias en cuanto a idioma, cultura y niveles de recursos. En este artículo se describen los resultados iniciales de estos estudios.

La estructura propuesta y el contenido de las CDDG de la ICD-11 fueron ideadas para mejorar su utilidad clínica, validez y viabilidad¹³. La WHO se ha enfocado en mejorar la utilidad clínica de la ICD-11 pues es decisiva para las metas de salud pública de la WHO relacionadas con la reducción de la morbilidad global de los trastornos mentales¹. La WHO define la utilidad clínica para los sistemas de clasificación como aquella que comprende su valor en la comunicación entre los interesados, sus características de implementación en la práctica clínica (por ejemplo, adaptación adecuada, tiempo necesario para utilizarlas), y su utilidad para la toma de decisiones de manejo clínico¹⁴.

En consecuencia, utilidad clínica, validez y fiabilidad son constructos distintos pero superpuestos¹⁵. Un ejemplo de la relación entre la fiabilidad y utilidad clínica de los diagnósticos fue proporcionado por las CCDG de las ICD-10¹⁶, que demostró que los diagnósticos con menos fiabilidad conllevaban calificaciones de la utilidad clínica (por ejemplo, adaptación diagnóstica, confianza en el diagnóstico, facilidad de uso y adecuación de la descripción) inferiores al promedio. Asimismo, aspectos de la validez de constructos diagnósticos también se relacionan con su utilidad clínica inherente en el tratamiento de los pacientes, por ejemplo, para predecir la respuesta al tratamiento o la evolución de la enfermedad¹⁷.

La fiabilidad de los diagnósticos de trastornos mentales ha sido el centro de atención en los procesos de revisión tanto de la ICD como del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM) de la American Psychiatric Association desde la década de 1970¹⁸. Los dos sistemas de clasificación adoptaron un enfoque descriptivo para proporcionar una guía diagnóstica¹⁹⁻²¹, basándose en parte en estudios que indican que las deficiencias en los sistemas de clasificación pre-DSM-III eran fuentes principales de no fiabilidad²²⁻²⁴.

En general, los estudios de la fiabilidad de clasificaciones diagnósticas después de la publicación del DSM-III documentaron mejores resultados¹⁸. Sin embargo, la menor fiabilidad diagnóstica documentada en los estudios de campo del DSM-5²⁵ en comparación con los estudios de campo previos, ha resaltado la profunda influencia de la metodología en las estimaciones de la fiabilidad diagnóstica²⁶. Es decir, la fiabilidad no es únicamente una propiedad de la clasificación, sino también un producto del método utilizado para estimarla. Esto dificulta mucho las comparaciones entre estudios con diferentes metodologías.

En el presente estudio se ha utilizado un diseño naturalista de coevaluador para estimar la fiabilidad entre los profesionales que establecen un diagnóstico. A diferencia de algunos estudios previos sobre la fiabilidad de los sistemas de clasificación^{27,28}, no se utilizaron entrevistas estructuradas, las cuales cabría esperar que aumentaran sustancialmente la fiabilidad²⁹⁻³¹. No se proporcionaron instrucciones o capacitación en torno a cómo los evaluadores clínicos debían realizar la entrevista diagnóstica, y los evaluadores clínicos recibieron capacitación relativamente mínima sobre las nuevas guías de la ICD-11. Por consiguiente, tratamos de igualar en lo posible las condiciones bajo las cuales se aplicarán las guías en los contextos clínicos después de su publicación.

Se utilizó el diseño de coevaluador para minimizar la varianza de la información y enfocarse específicamente en la cuestión de si dos profesionales clínicos, basándose en la misma información clínica, coinciden en los diagnósticos asignados al paciente al aplicar por separado las guías diagnósticas de la ICD-11.

De modo similar al diseño naturalista de la EIFS de la ICD-11, quienes idearon los estudios de campo para el DSM-III, la ICD-10 y el DSM-5 también optaron por no utilizar entrevistas diagnósticas estructuradas, pues no se suelen utilizar en contextos clínicos generales^{16,25,32,33}. Los estudios de campo del DSM-III y las CDDG de la ICD-10 demostraron una fiabilidad diagnóstica satisfactoria para casi todas las clases principales de trastornos. Sin embargo, las estimaciones de la fiabilidad probablemente se inflaron en el caso del DSM-III al presentar las estimaciones solo para grupos de trastornos (más que para diagnósticos individuales)³² y, en el caso de las CDDG de la

ICD-10, mediante el empleo de conferencias sobre casos –en las cuales un profesional que establecía el diagnóstico entrevistaba al paciente y luego presentaba el caso a otros asesores– con el fin de establecer la fiabilidad entre ellos¹⁶.

En los estudios de campo del DSM-5 también se utilizó un diseño naturalista, recurriendo a dos profesionales que establecían el diagnóstico para evaluar el acuerdo interevaluador y calcular la fiabilidad a nivel de diagnósticos individuales³⁴. Sin embargo, en estos estudios de campo se utilizó un diseño secuencial de prueba-repetición de prueba (dos profesionales diagnósticos entrevistaban al participante en diferentes momentos) para establecer la fiabilidad entre los profesionales clínicos, en vez del diseño de coevaluador concomitante (dos profesionales clínicos entrevistaban juntos al participante) que se empleó en los EIFS de la ICD-11. Por consiguiente, el diseño del DSM-5 no efectuó el control con respecto a la varianza de información de manera que casi seguramente generó fiabilidades más bajas^{26,35}. Así, las estimaciones de fiabilidad de los estudios de campo para el DSM-5 recientes y los EIFS para la ICD-11 actual no son equivalentes. Supuestamente, el diseño del DSM-5 es una prueba de la fiabilidad diagnóstica de diagnósticos clínicos en forma más general y no específica del nuevo manual diagnóstico.

Los EIFS de la ICD-11 fueron concebidos como estudios de desarrollo con el propósito de utilizar los resultados en la revisión final de las guías, en vez de solo como estudios de campo evaluativos, cuyo propósito es evaluar lo que los usuarios pueden esperar en términos de las propiedades psicométricas de la clasificación una vez que se ha completado la clasificación³⁶. Se prefirió el diseño de fiabilidad de coevaluador concomitante para los EIFS pues hacía posible enfocarse en la variación de la aplicación o la interpretación de las guías diagnósticas, controlando para la varianza debida a factores relacionados con el paciente (por ejemplo, proporcionar diferentes antecedentes a los profesionales que establecían el diagnóstico) y factores clínicos extraños (por ejemplo, variaciones en la minuciosidad de la entrevista).

El diseño de evaluador conjunto concomitante utilizado en los EIFS de la ICD-11 se enfocó específicamente en la función de las guías diagnósticas en sí como una fuente de falta de fiabilidad. En un estudio de campo de desarrollo, la identificación de altos grados de incongruencia en los criterios de los profesionales clínicos debería ser motivo para modificar las guías diagnósticas, mientras que los errores del profesional clínico probablemente se resuelvan mejor a través de la capacitación en el uso de la clasificación y las entrevistas clínicas.

El grupo de fiabilidad de los EIFS descrito en este documento, abordó específicamente cuatro clases de trastornos, a saber: esquizofrenia y otros trastornos psicóticos primarios, trastornos afectivos (incluyendo tanto trastornos depresivos como bipolares), ansiedad y trastornos relacionados con el temor, así como trastornos específicamente relacionados con el estrés. Estos diagnósticos representan la máxima proporción de la morbilidad global de las enfermedades entre los trastornos mentales³⁷ y los máximos grados de utilización de servicios en contextos psiquiátricos.

En este estudio se describen los resultados de los EIFS con respecto a la fiabilidad de las CDDG de la ICD-11 en pacientes adultos de los 13 países.

MÉTODOS

Diseño del estudio y procedimientos

Se implementaron dos protocolos de estudio para evaluar la fiabilidad de las guías diagnósticas de la ICD-11 propuestas. En el Protocolo 1 se evaluó la fiabilidad de las guías para la esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos primarios y para los trastornos afectivos, mientras que en el Protocolo 2 se evaluaron las guías para trastornos afectivos, trastornos por ansiedad y relacionados con temor y trastornos específicamente relacionados con el estrés.

Los pacientes adultos (≥ 18 años) que mostraron algún síntoma psicótico y se presentaron para atención en el centro de estudio de campo participante fueron elegibles para el Protocolo 1. Los pacientes adultos (≥ 18 años de edad) que mostraban síntomas afectivos, síntomas de ansiedad o síntomas relacionados con estrés pero no síntomas psicóticos que acudieron a atención al centro del estudio de campo participante, fueron elegibles para el Protocolo 2. Estos requisitos tuvieron como finalidad producir una muestra enriquecida que probablemente tuviese por lo menos una de las condiciones que se estaban evaluando, pero cuyo estado diagnóstico no se determinó por anticipado.

Los criterios de exclusión para los dos protocolos fueron los siguientes: dificultades en la comunicación suficientes para interferir en la participación en la entrevista diagnóstica (por ejemplo, falta de eficiencia en el lenguaje de los profesionales clínicos del centro); disfunción cognitiva en un grado que interfiriese en la participación en la entrevista diagnóstica; incapacidad actual a consecuencia de enfermedades físicas graves o dolor; intoxicación actual por sustancias o abstinencia o efectos secundarios graves de la medicación; y riesgo inminente actual de daño a sí mismo o a otros. Estos criterios básicamente funcionaron para permitir el reclutamiento de todo paciente que brindara su consentimiento y mostrase los síntomas índice, a menos que razonablemente no se pudiese esperar que participara en la entrevista diagnóstica.

Se implementaron protocolos en 28 centros de 13 países. En la Tabla 1 se presenta información adicional sobre los centros.

Siempre se utilizó el idioma local para las entrevistas diagnósticas. Se elaboraron en inglés las guías para la ICD-11, los materiales de capacitación y todo el material para el estudio. Los materiales luego se tradujeron a otros cuatro idiomas –chino, japonés, ruso y español– con la colaboración de los centros de estudio de campo, utilizando un proceso minucioso de traducción y traducción inversa. En otros centros, se utilizaron guías y materiales de capacitación en inglés, aun cuando las entrevistas se realizaran en otros idiomas, reproduciendo una vez más las circunstancias bajo las cuales se implementará la ICD-11.

En todos los centros se obtuvo la aprobación ética de sus juntas de análisis institucional antes de la implementación del estudio. Los equipos de investigación definieron procedimientos locales para obtener el consentimiento y para la notificación y abordaje de cualquier efecto adverso que pudiesen experimentar los participantes que se entrevistaron como parte del estudio (por ejemplo, incapacidad para completar la entrevista a consecuencia de altos grados de síntomas o ansiedad). A los participantes se les asignaron números de identificación únicos, y no se

Tabla 1. Países participantes e información de centros de estudio

País	Protocolo(s) implementado (s)	N. de centros	Nombre del centro	N. de evaluadores
Brasil	1	1	Universidade Federal de Sao Paulo	21
Canadá	2	1	Royal Ottawa Mental Health Centre University of Ottawa Institute of Mental Health Research	7
China	1 y 2	1	Shanghai Mental Health Center	25
India	1 y 2	3	All India Institute of Medical Sciences, Nueva Delhi Government Medical College Hospital, Chandigarh Pandit Jawaharlal Nehru Memorial Medical College, Raipur	44
Italia	1	1	University of Campania "L. Vanvitelli", Nápoles	14
Japón	1 y 2	11	Kyushu University Hokkaido University University of Occupational & Environmental Health, Kitakyushu Tokyo Medical Dental University Tokyo Metropolitan Matsuzawa Hospital Nihon University School of Medicine, Tokio Nagoya University Hizen National Psychiatric Center, Yoshinogari NTT Medical Center Tokyo Tokyo University Tokushima University	90
Líbano	1 y 2	2	American University of Beirut Hôpital Psychiatrique De La Croix, Jal El Dib	14
México	1 y 2	1	National Institute of Psychiatry Ramón de la Fuente Muñiz, Ciudad de México	23
Nigeria	1	2	University College Hospital, Ibadan Federal Neuropsychiatric Hospital, Aro, Abeokuta	32
Rusia	1	2	Moscow Research Institute of Psychiatry First Saint Petersburg City Mental Hospital	41
Sudáfrica	1 y 2	1	Valkenberg Psychiatric Hospital, Cape Town	10
España	1 y 2	1	Hospital Universitario La Princesa, Madrid	6
Túnez	1 y 2	1	Razi Hospital, Túnez	12

notificó ninguna información confidencial o de identificación a cualquier persona ajena al centro.

Un director de centro se responsabilizó en cada lugar de reclutar a los evaluadores clínicos. De acuerdo con las normas de práctica de sus países, todos los evaluadores clínicos reunían los requisitos para establecer diagnósticos de trastornos mentales en forma independiente como parte del ámbito de su práctica. Los residentes avanzados en psiquiatría (después de concluir los primeros dos años de residencia) podían funcionar como entrevistadores, pero siempre eran acompañados por un individuo completamente calificado. La capacitación se organizó a nivel de centro o para múltiples centros en un determinado país.

A los evaluadores clínicos se les proporcionaron las guías diagnósticas de la ICD-11 que se estaban evaluando y se les pidió que las analizaran antes de la sesión de capacitación. En la sesión de capacitación se analizaban las características centrales de las guías diagnósticas de la ICD-11 en los temas abordados por los protocolos y sus diferencias con respecto a la ICD-10. En las sesiones se utilizó una serie estándar de diapositivas elaboradas por la WHO. Los ejercicios interactivos brindaron una oportunidad para la práctica en la aplicación de las guías a las viñetas de casos. La única diferencia entre el Protocolo 1 y el Protocolo 2 fue que, para el primero, a los evaluadores clínicos se les informaba que era necesario que evaluaran la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos primarios, así como los trastornos afectivos, al igual que para cualquier otro aspecto que considerasen relevante al establecer una formulación diagnós-

tica, mientras que para el segundo, era necesario que evaluaran trastornos afectivos, trastornos por ansiedad y relacionados con temor, y trastornos específicamente relacionados con el estrés. No se dio ninguna instrucción en torno cómo abordar la entrevista, y se dejó al criterio de los evaluadores clínicos cómo llevar a cabo mejor la evaluación, de acuerdo con su formación profesional y práctica habitual, como ocurrirá cuando se implemente la ICD-11.

Las sesiones de capacitación tuvieron una duración aproximada de dos horas por protocolo (es decir, aproximadamente cuatro horas para los centros que estaban realizando tanto el Protocolo 1 como el Protocolo 2). Por consiguiente, las sesiones de capacitación no fueron diferentes a las que los profesionales clínicos pudieran realísticamente recibir cuando se implemente la ICD-11 en sus países. Las sesiones también abarcaron el flujo de estudio y los procedimientos de recolección de datos. Después de la capacitación y antes del inicio de la recolección de datos, los evaluadores clínicos se registraron para participar utilizando un sistema de registro en línea, proporcionando información demográfica así como detalles en torno a su experiencia clínica (véase Tabla 2).

A un grupo más extenso de profesionales clínicos en cada centro de estudio se le proporcionó información sobre los criterios de inclusión y exclusión del estudio y los procedimientos de remisión de los pacientes, y se les pidió que derivaran a los pacientes que reuniesen los requisitos ya sea para el Protocolo 1 o el Protocolo 2. En casi todos los centros, los evaluadores clínicos que realizaron las entrevistas por coevaluadores también

fueron parte del grupo de profesionales clínicos que remitían a los pacientes, en cuyo caso no se les permitía entrevistar a algún paciente que hubiesen remitido. Se invitó a los profesionales clínicos que remitían a los pacientes a participar en las sesiones de capacitación para entrevistadores, aunque esto no fue obligatorio.

Con la remisión del paciente, un coordinador de la investigación explicaba el estudio a los pacientes remitidos y obtenía su consentimiento informado. Luego del consentimiento informado, los pacientes eran entrevistados por dos profesionales clínicos que no habían tenido contacto previo con ellos. Un evaluador clínico hacía las veces de entrevistador primario, y el segundo, de observador. Al observador se le permitía hacer preguntas de seguimiento adicionales al final de la entrevista. Los pares de profesionales clínicos variaron en la medida de lo posible, dadas las limitaciones de disponibilidad y horario y los profesionales clínicos participantes se alternaban como entrevistador primario y observador.

Se dieron instrucciones a los evaluadores clínicos para que apartaran 60 a 90 minutos para la entrevista de coevaluador. Se les pidió que abordaran las evaluaciones como lo harían en el ejercicio clínico sistemático. Por tanto, la gama y duración de las entrevistas diagnósticas fueron sustancialmente compatibles con la práctica habitual en los centros psiquiátricos participantes.

Con base en la entrevista, y en algunos casos el material suplementario adicional proporcionado a los dos profesionales clínicos (por ejemplo, archivo del paciente que excluían los diagnósticos psiquiátricos actuales o previos y las prescripciones de medicación psicoactiva, entrevistas con miembros de la familia), los evaluadores clínicos de manera independiente llegaban a una formulación diagnóstica que consistía en hasta tres diagnósticos. Los diagnósticos no eran jerárquicos (es decir, no especificados como primario, secundario o terciario) y podían corresponder a cualquier agrupamiento diagnóstico de trastorno mental, conductual o del neurodesarrollo. Los profesionales clínicos participantes podían también especificar un diagnóstico de trastorno no mental o conductual, o bien, ningún diagnóstico. Para los diagnósticos incluidos en el Protocolo 1 y el Protocolo 2, se hacían preguntas detalladas adicionales sobre la presentación de los síntomas y la utilidad clínica de las guías.

Después de la entrevista, ambos evaluadores clínicos de manera independiente proporcionaban datos con base en la entrevista, utilizando un sistema de recolección de datos seguro basado en Internet. A los profesionales clínicos participantes se les daban instrucciones para que registraran sus datos en las primeras 24 horas. La información proporcionada consistía en la formulación diagnóstica de cada evaluador clínico, y las calificaciones de cada elemento presente o ausente de algún trastorno de los agrupamientos diagnósticos que eran el interés del Protocolo 1 o el Protocolo 2. Los datos proporcionados por cada profesional clínico también incluían respuestas a preguntas detalladas sobre la utilidad clínica de las guías diagnósticas según se aplicaban a ese paciente específico.

Participantes

Un total de 339 profesionales clínicos de los 28 centros de estudio en 13 países (véase Tabla 2) fungieron como evaluadores clínicos para el Protocolo 1 o Protocolo 2. La media de edad de los evaluadores clínicos era de $37,2 \pm 8,3$ años y las edades eran equivalentes en los países. Hubo una ligera mayoría de

evaluadores clínicos masculinos en la muestra global (56,6%). La mayoría de los profesionales clínicos en el estudio eran psiquiatras (93,2%) y una pequeña proporción estuvo representada por psicólogos (3,8%), enfermeras (1,5%) y otros profesionales clínicos (1,5%). La experiencia clínica promedio de los evaluadores clínicos era $7,6 \pm 7,5$ años.

Como se muestra en la Tabla 3, 1.806 pacientes fueron reclutados en el estudio para el Protocolo 1 ($N = 1.041$) o el Protocolo 2 ($N = 765$). La edad promedio de los pacientes participantes fue de $39,9 \pm 13,7$ años, y las edades eran equivalentes en los países. La muestra global tuvo una distribución de género igual. El estado conyugal en la mayoría de los pacientes en la muestra global era solteros (54,9%), un 33,1% era casado/cohabitaba, un 9,8% era separado o divorciado y un 2,2% era viudo. Más de la mitad de los pacientes de la muestra global no tenía empleo (55,9%) y solo un 22,3% de los pacientes tenía trabajo de tiempo completo. Una ligera mayoría de los pacientes reclutados en la muestra global eran pacientes internados (55,0%) y los restantes eran casi todos pacientes ambulatorios (44,4%). La pequeña proporción restante (0,6%) estaba participando en otros tipos de programas como el de hospitalización parcial durante el día.

Recolección, manejo y procesamiento de datos

Los datos comunicados por entrevistadores clínicos se recolectaron de manera segura utilizando el Sistema Electrónico de Estudios de Campo (EFSS), un sistema de recolección de datos basado en Internet desarrollado utilizando Qualtrics™ (Provo, UT, USA) y estuvo disponible en cinco idiomas para el estudio. Los profesionales clínicos se registraban en el EFSS utilizando una contraseña única para notificar todos los datos del estudio.

Los datos de los centros se almacenaron y gestionaron centralmente por el Centro Coordinador de Datos (DCC) en Columbia University. La calidad de los datos se estableció a través de monitorización continua de los procedimientos de recolección de datos por personal de investigación local en cada centro y a través del uso de funciones de programación dentro del programa Qualtrics™, como son las opciones de respuesta forzada y validación de contenido. Esto proporcionó un mecanismo para recolectar datos en un formato uniforme y estandarizado de todos los centros. Los equipos de investigación basados en el centro llevaban registros de cualquier error en el ingreso de datos que se transmitieron al DCC para su corrección.

Análisis de datos

El análisis principal del estudio abordó la fiabilidad de los diagnósticos incluidos en los Protocolos 1 y 2. Los datos de ambos protocolos se combinaron en los análisis actuales. Se estimó la fiabilidad diagnóstica con base en los acuerdos entre evaluadores clínicos, independientemente de si el diagnóstico se enumeraba en primero, segundo o tercer lugar. Por ejemplo, si en un paciente específico un evaluador clínico diagnosticaba un solo episodio de trastorno depresivo, trastorno por pánico y agorafobia, y el otro evaluador clínico diagnosticaba agorafobia y un solo episodio de trastorno depresivo, los dos evaluadores clínicos coincidirían en el diagnóstico de un solo episodio de trastorno depresivo y agorafobia, pero no en el de trastorno por pánico.

Tabla 2. Características demográficas de evaluadores clínicos por país

	Total (N=339)	Brasil (N=21)	Canadá (N=7)	China (N=25)	India (N=44)	Italia (N=14)	Japón (N=90)	Líbano (N=14)	México (N=23)	Nigeria (N=32)	Rusia (N=41)	Sudáfrica (N=10)	España (N=6)	Túnez (N=12)
Edad, años (media±DE)	39.96±13.7	32.96±9.6	39.86±14.2	43.96±15.6	36.56±11.4	41.46±11.2	47.06±15.1	36.46±12.5	38.16±13.0	37.56±12.2	36.36±11.7	35.16±11.0	52.06±16.2	43.26±12.6
Género, N(%)														
Masculino	192 (56.6)	10 (47.6)	1 (14.3)	5 (20.0)	29 (65.9)	9 (64.3)	72 (80.0)	7 (50.0)	12 (52.2)	25 (78.1)	14 (34.1)	5 (50.0)	2 (33.3)	1 (8.3)
Femenino	145 (42.8)	11 (52.4)	6 (85.7)	20 (80.0)	15 (34.1)	5 (35.7)	16 (17.8)	7 (50.0)	11 (47.8)	7 (21.9)	27 (65.9)	5 (50.0)	4 (66.7)	11 (91.7)
Profesión clínica N (%)														
Psiquiatría	316 (93.2)	21 (100)	2 (28.6)	25 (100)	44 (100)	14 (100)	88 (97.8)	11 (78.6)	22 (95.7)	32 (100)	39 (95.1)	3 (30.0)	5 (83.3)	10 (83.3)
Psicología	13 (3.8)	0	5 (71.4)	0	0	0	0	3 (21.4)	1 (4.3)	0	1 (2.4)	1 (10.0)	1 (16.7)	1 (8.3)
Enfermería	5 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5 (50.0)	0	0
Otras médicas	5 (1.5)	0	0	0	0	0	2 (2.2)	0	0	0	1 (2.4)	1 (10.0)	0	1 (8.3)
Años de experiencia (media ±DE)	7.6 ± 7.5	6.6 ± 7.4	13.3 ± 11.9	4.2 ± 3.9	5.4 ± 6.4	7.7 ± 7.2	7.1 ± 6.7	7.8 ± 7.4	9.2 ± 8.2	5.8 ± 4.1	13.6 ± 10.3	6.4 ± 3.9	6.0 ± 4.8	6.5 ± 6.6

Tabla 3. Características demográficas de pacientes según país

	Total (N=1.806)	Brasil (N=100)	Canadá (N=53)	China (N=203)	India (N=209)	Italia (N=100)	Japón (N=168)	Libano (N=103)	México (N=153)	Nigeria (N=132)	Rusia (N=104)	Sudáfrica (N=208)	España (N=70)	Túnez (N=203)
Edad, años (media, ± DE)	39.9 ± 13.7	32.9 ± 9.6	39.8 ± 14.2	43.9 ± 15.6	36.5 ± 11.4	41.4 ± 11.2	47.0 ± 15.1	36.4 ± 12.5	38.1 ± 13.0	37.5 ± 12.2	36.3 ± 11.7	35.1 ± 11.0	52.0 ± 16.2	43.2 ± 12.6
Gendero														
Masculino	908 (50.3)	62 (62.0)	19 (35.8)	123 (60.6)	120 (57.4)	50 (50.0)	72 (42.9)	38 (36.9)	48 (31.4)	65 (49.2)	44 (42.3)	133 (63.9)	26 (37.1)	108 (53.2)
Femenino	897 (49.7)	38 (38.0)	33 (62.3)	80 (39.4)	89 (42.6)	50 (50.0)	96 (57.1)	65 (63.1)	105 (68.6)	67 (50.8)	60 (57.7)	75 (36.1)	44 (62.9)	95 (46.8)
Estado con- yugal N (%)														
Soltero	992 (54.9)	81 (81.0)	22 (41.5)	110 (54.2)	66 (31.6)	71 (71.0)	77 (45.8)	68 (66.0)	91 (59.5)	68 (51.5)	65 (62.5)	167 (80.3)	28 (40.0)	78 (38.4)
Casado/ cohabi- tación	597 (33.1)	12 (12.0)	17 (32.1)	75 (36.9)	133 (63.6)	19 (19.0)	64 (38.1)	20 (19.4)	42 (27.5)	41 (31.1)	22 (21.2)	25 (12.0)	28 (40.0)	99 (48.8)
Separado/ divor- ciado	177 (9.8)	6 (6.0)	13 (24.5)	15 (7.4)	4 (1.9)	7 (7.0)	21 (12.5)	15 (14.6)	20 (13.1)	18 (13.6)	13 (12.5)	13 (6.3)	9 (12.9)	23 (11.3)
Viudo	40 (2.2)	1 (1.0)	1 (1.9)	3 (1.5)	6 (2.9)	3 (3.0)	6 (3.6)	0	0	5 (3.8)	4 (3.8)	3 (1.4)	5 (7.1)	3 (1.5)
Empleo, N (%)														
Tiempo com- pleto	403 (22.3)	4 (4.0)	14 (26.4)	47 (23.2)	69 (33.0)	11 (11.0)	26 (15.5)	16 (15.5)	17 (11.1)	41 (31.1)	22 (21.2)	22 (10.6)	26 (37.1)	88 (43.3)
Tiempo parcial	142 (7.9)	5 (5.0)	6 (11.3)	3 (1.5)	12 (5.7)	9 (9.0)	14 (8.3)	11 (10.7)	31 (20.3)	11 (8.3)	6 (5.8)	8 (3.8)	3 (4.3)	23 (11.3)
Deseñ- pleado	1009 (55.9)	76 (76.0)	30 (56.6)	80 (39.4)	110 (52.6)	74 (74.0)	109 (64.9)	66 (64.1)	79 (51.6)	64 (48.5)	53 (51.0)	167 (80.3)	20 (28.6)	81 (39.9)
Estudiante	136 (7.5)	6 (6.0)	4 (7.5)	15 (7.4)	15 (7.2)	4 (4.0)	10 (6.0)	15 (14.6)	30 (19.6)	10 (7.6)	7 (6.7)	12 (5.8)	2 (2.9)	6 (3.0)
Jubilado	152 (8.4)	10 (10.0)	1 (1.9)	62 (30.5)	3 (1.4)	2 (2.0)	15 (8.9)	0	5 (3.3)	8 (6.1)	18 (17.3)	0	22 (31.4)	6 (3.0)
Contexto de tratamiento, N (%)														
Ambulato- rio	801 (44.4)	82 (82.0)	53 (100)	0	122 (58.4)	67 (67.0)	48 (28.6)	14 (13.6)	135 (88.2)	84 (63.6)	4 (3.8)	0	49 (70.0)	143 (70.4)
Paciente interna- do	994 (55.0)	18 (18.0)	0	203 (100)	87 (41.6)	33 (33.0)	120 (71.4)	89 (86.4)	17 (11.1)	48 (36.4)	91 (87.5)	207 (99.5)	21 (30.0)	60 (29.6)
Otros	11 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	9 (8.7)	1 (0.5)	0	0

Tabla 4. Fiabilidad concomitante de los diagnósticos en la ICD-11

	Número de diagnósticos (N)	Acuerdo de coevaluador (kappa intraclase)	Error estándar	IC del 95% con remuestreo
Esquizofrenia	725	0.87	0.012	0.84-0.89
Trastorno esquizoafectivo	189	0.66	0.035	0.58-0.72
Trastorno psicótico agudo y transitorio	40	0.45	0.087	0.27-0.60
Trastorno delirante	30	0.69	0.084	0.51-0.84
Trastorno bipolar I	351	0.84	0.017	0.81-0.87
Trastorno bipolar II	95	0.62	0.048	0.52-0.70
Un solo episodio de trastorno depresivo	191	0.64	0.035	0.57-0.70
Trastorno depresivo recurrente	267	0.74	0.025	0.69-0.79
Trastorno distímico	57	0.45	0.073	0.28-0.58
Trastorno por ansiedad generalizada	129	0.62	0.044	0.53-0.70
Trastorno por pánico	59	0.57	0.069	0.42-0.69
Agorafobia	46	0.62	0.072	0.47-0.75
Trastorno por ansiedad social	38	0.88	0.045	0.78-0.95
Trastorno por estrés postraumático	51	0.49	0.076	0.33-0.64
Trastorno por estrés postraumático complejo	45	0.56	0.077	0.40-0.71
Trastorno de ajuste	82	0.73	0.046	0.63-0.81

Solo se incluyeron en estos análisis los diagnósticos que ocurrieron por lo menos 30 veces en todo el estudio, pues no se consideró que los diagnósticos asignados con menos frecuencia tuviesen estabilidad suficiente para la evaluación actual. Para estimar la fiabilidad diagnóstica, se calcularon los coeficientes kappa intraclase para los diagnósticos, ponderados según centro y prevalencia del estudio. Luego se calcularon los intervalos de confianza del 95% mediante un método de remuestreo (bootstrap) para kappa, con base en 1000 muestras repetidas. Todos los análisis se llevaron a cabo utilizando el programa SPSS.

Se utilizaron adjetivos de Landis y Koch³⁸ para describir rangos de valores de fiabilidad para kappa: leve (de 0 a 0,20), regular (de 0,21 a 0,40), moderado (de 0,41 a 0,60), sustancial (de 0,61 a 0,80) y casi perfecto (de 0,81 a 1,0).

RESULTADOS

En la Tabla 4 se muestran las estimaciones del acuerdo de coevaluadores, junto con intervalos de confianza del 95% tras remuestreo. La estimación puntual de kappa fluctuó de 0,45 (trastorno distímico) a 0,88 (trastorno por ansiedad social) y se consideraría moderada a casi perfecta, de acuerdo con los adjetivos de Landis y Koch para todos los diagnósticos para los cuales se calculó.

Las estimaciones de kappa fueron casi perfectas para esquizofrenia (0,87) y trastorno bipolar I (0,84), sustanciales para el trastorno esquizoafectivo (0,66) y trastorno por delirio (0,69), trastorno bipolar II (0,62), trastorno depresivo de episodio único (0,64), trastorno depresivo recurrente (0,74), trastorno por ansiedad generalizada (0,62), agorafobia (0,62) y trastorno de adaptación (0,73); y moderadas para trastorno psicótico agudo y transitorio (0,45), trastorno distímico (0,45), trastorno por pánico (0,57), trastorno por estrés postraumático (0,49) y el recién introducido diagnóstico de trastorno por estrés post-traumático complejo (0,56).

En general, las estimaciones puntuales de kappa fueron más bajas para los trastornos en los cuales se obtuvieron muestras más pequeñas. El mayor número de diagnósticos de trastornos

psicótico o afectivo primarios refleja el tipo de contextos (55% pacientes internados) y la naturaleza de los centros asistenciales (atención de nivel terciario y secundario) que participaron en el grupo de fiabilidad de EIFS.

Las estimaciones de kappa fueron precisas para todos los diagnósticos en los cuales se calculó (intervalo de confianza < 0,5; error estándar < 0,1). Las estimaciones del límite inferior del intervalo de confianza para kappa fueron mayores de 0,4 (fiabilidad regular) para 13 de los 16 trastornos. Sin embargo, las estimaciones de límite inferior solo estuvieron en el rango regular (de 0,2 a 0,4) para trastorno psicótico agudo y transitorio (0,27), trastorno distímico (0,28) y trastorno por estrés postraumático (0,33). Todos los diagnósticos con estimaciones de kappa (< 0,4) e intervalo de confianza del límite inferior se establecieron con menos frecuencia, lo que indica la mayor fiabilidad de que estos trastornos pudieran acumularse en muestras de mayor tamaño.

En la Tabla 5 se proporciona una comparación de los resultados del acuerdo de coevaluadores en el presente estudio de las CDDG de la ICD-11 con los resultados del estudio de campo de CDDG de la ICD-10¹⁶. Esta comparación tiene fines ilustrativos más que de precisión, dadas las importantes diferencias en las metodologías de estudio. A diferencia de los EIFS de la ICD-11 en que se utilizaron dos evaluadores para entrevistas por coevaluador en persona, en el estudio de campo de la ICD-10 se utilizaron conferencias de casos, en las cuales un evaluador llevó a cabo una entrevista en persona y luego presentó el caso a otros evaluadores como una base para establecer la fiabilidad entre evaluadores. Es probable que la metodología de conferencia de caso produzca resultados más basados en consenso, en los que la fiabilidad sería correspondientemente más alta. Además, aunque la mayor parte de los diagnósticos de la ICD-10 corresponden de cerca a los diagnósticos propuestos en la ICD-11, no son idénticos.

Aunque no están justificadas las comparaciones estadísticas de los dos estudios, en 10 de las 14 posibles comparaciones entre los EIFS para las CDDG de la ICD-11 y el estudio de campo para las CDDG de la ICD-10, los valores kappa fueron más

Tabla 5. Comparación de estimaciones de fiabilidad en los EIFS para la CDDG de la ICD-11 y estudios de campo para las CDDG de la ICD-10

EIFS de ICD-11		Acuerdo de coevaluador (kappa intraclase)	
	Kappa (N)		Kappa (N)
Esquizofrenia	0.87 (725)	F20 Esquizofrenia	0.81 (490)
Trastorno esquizoafectivo	0.66 (189)	F36 Trastorno esquizoafectivo	0.48 (148)
Trastorno psicótico agudo y transitorio	0.45 (40)	F23 Trastornos psicóticos agudo/transitorio	0.65 (146)
Trastorno delirante	0.69 (30)	F22.0 Trastorno delirante	0.62 (83)
Trastorno bipolar I	0.84 (351)	F30 Episodio maníaco	0.69 (53)
		F31 Trastornos afectivos bipolares	0.81 (259)
Trastorno depresivo de un solo episodio	0.64 (191)	F32 Episodio depresivo	0.66 (353)
Trastorno depresivo recurrente	0.74 (267)	F33 Trastornos depresivos recurrentes	0.69 (302)
Trastorno distímico	0.45 (57)	F34.1 Distimia	0.36 (101)
Trastorno por ansiedad generalizada	0.62 (129)	F41.1 Trastorno por ansiedad generalizada	0.48 (67)
Trastorno por pánico	0.57 (59)	F41.0 Trastorno por pánico	0.74 (31)
Agorafobia	0.62 (46)	F40.0 Agorafobia	0.51 (22)
Trastorno por ansiedad social	0.88 (38)	F40.1 Fobias sociales	0.41 (22)
Trastorno por estrés postraumático	0.49 (51)	F43.1 Trastorno por estrés postraumático	0.62 (23)
Trastorno de ajuste	0.73 (82)	F43.2 Trastorno de ajuste	0.54 (107)

CDDG, descripciones clínicas y guías diagnósticas; EIFS, estudios de campo de implementación ecológica.

altos para la ICD-11. Estas diferencias por lo general fueron moderadas.

DISCUSIÓN

La 11ª revisión del capítulo de Trastornos Mentales, Conductuales y del Neurodesarrollo de la ICD ha propuesto cambios sustanciales a la conceptualización de muchos trastornos, que pueden repercutir en su fiabilidad, validez y utilidad clínica. Estudios de campo que evalúan cuán bien se desempeñan los campos propuestos en manos de usuarios previstos son cruciales para este proceso de revisión. Por consiguiente, los EIFS para las CDDG de la ICD-11 propuesta se llevarán a cabo en una amplia gama de contextos de asistencia psiquiátrica de segundo y tercer nivel en países con diversos idiomas, culturas y grados de recursos.

Los resultados de los EIFS para la ICD-11 muestran que todos los trastornos comunes y con alta morbilidad en la población adulta abarcada en el presente estudio se diagnosticaron con una fiabilidad al menos satisfactoria –y en la mayoría de los casos excelente– por una muestra de evaluadores clínicos que incluyeron residentes de psiquiatría avanzados así como clínicos más experimentados. Esto parece indicar que las CDDG de la ICD-11 propuesta son adecuadas para utilizarse a un nivel global y que su implementación satisfactoria se extiende no solo a la aplicación a viñetas escritas sino a la aplicación en pacientes reales en contextos clínicos.

La fiabilidad del diagnóstico repercute en la comunicación clínica, la posibilidad de generalizar las guías en las poblaciones de pacientes y en el ajuste de tratamientos de acuerdo con el diagnóstico, además de la selección de muestras para investigación. El DSM-III había introducido criterios diagnósticos completamente operacionalizados en la clasificación de trastornos mentales como una forma de mejorar la fiabilidad diagnóstica^{30,31}. Las CDDG de la ICD-11 fueron ideadas para alinearse con los principios generales de la categorización que surgió de estudios previos que analizaron la forma en que los profesionales clínicos organizan

naturalmente los trastornos clínicos². Los trastornos de la ICD-11 se presentan en términos de características esenciales que los profesionales clínicos aceptablemente podían esperar encontrar en todos los casos, en un esfuerzo por comunicar la esencia del trastorno, con mayor flexibilidad para la variación clínica y cultural¹³. Las CDDG de la ICD-11 evitan por completo los criterios operacionalizados caracterizados por umbrales y recuento de síntomas precisos, a menos que estén respaldados específicamente en forma empírica. Los presentes resultados cuestionan la premisa de que la estrategia más viable para el profesional clínico, menos concretamente algorítmica y menos precisamente especificada, adoptada para las CDDG de la ICD-11 es inherentemente menos fiable.

Los coeficientes de fiabilidad observados en este estudio se basaron en evaluaciones clínicas sistemáticas (que duran alrededor de una hora) utilizando entrevistas de forma abierta por profesionales clínicos con capacitación y experiencia diversas. Los resultados fueron similares a los logrados mediante evaluaciones diagnósticas utilizando instrumentos estructurados más complejos y dilatados^{26,39,40}. Estos resultados parecen indicar que el uso de procedimientos más uniformes por los profesionales clínicos, con base en una capacitación breve puede generar una fiabilidad adecuada para trastornos mentales que se suelen diagnosticar en los contextos clínicos. Valdría la pena evaluar una hipótesis –dados los recursos que se destinan al refinamiento de los criterios diagnósticos– y es que se podrían obtener más ventajas al enfocar mayor atención a la capacitación adecuada en las habilidades diagnósticas y técnicas de entrevista⁴¹, más que introducir mayor precisión en la operacionalización estricta de las guías diagnósticas.

En general, la fiabilidad de los diagnósticos en la CDDG de la ICD-11 fue superior a la de los diagnósticos en las CDDG de la ICD-10¹⁶, aunque no son apropiadas las comparaciones estrictas debido a diferencias en la metodología de estos estudios de campo. Comparaciones similares con los estudios de Criterios Diagnósticos para Investigación³³ de la ICD-10 y el DSM-III³²

no se realizaron debido a incluso mayores diferencias metodológicas. El estudio de campo de los criterios diagnósticos para investigación de la ICD-10 implicó el uso de un instrumento diagnóstico estructurado que abarcaba los criterios diagnósticos para evaluación³³. Los resultados publicados del estudio de campo para el DSM-III proporcionaron valores kappa para agrupamiento de trastornos más que para trastornos específicos³², lo cual tendería a maximizar los resultados de fiabilidad, debido a que los desacuerdos en un agrupamiento tienen sustancialmente más probabilidad que los desacuerdos en torno a trastornos de diferentes agrupamientos.

Los cambios a las CDDG de la ICD-11 en relación con las CDDG de la ICD-10 fueron propuestos por expertos con base en la evidencia científica disponible y con atención explícita a las fuentes de información adicionales relacionadas con la utilidad clínica y la aplicabilidad global. En ningún caso se propusieron cambios solamente para mejorar la fiabilidad, aunque la presentación más congruente de la información de las CDDG de la ICD-11 en comparación con las CDDG de la ICD-10¹³ probablemente ayudó en este sentido. Sin embargo, si el resultado de estos cambios hubiese sido una reducción global en la fiabilidad de las CDDG de la ICD-11 en relación con las CDDG de la ICD-10, esto habría sido una causa de inquietud.

La fiabilidad de las CDDG de la ICD-11 para el trastorno por ansiedad generalizada, agorafobia, trastorno por ansiedad social y trastorno de adaptación al parecer han mejorado en relación con las CDDG de la ICD-10. Esto tranquiliza, pues la fiabilidad de los trastornos más leves en comparación con los trastornos más graves (por ejemplo, esquizofrenia y trastorno bipolar) fue más baja en los estudios de campo de la ICD-10^{16,33}. Los datos de los estudios de campo para el DSM-5 parecen indicar que los trastornos que tienen una definición más amplia se caracterizan por una mayor fiabilidad²⁵. Se ha eliminado una serie de reglas de exclusión jerárquica para los trastornos por ansiedad y relacionados con el temor en las CDDG de la ICD-11 porque carecían de apoyo empírico específico⁷. Asimismo, los subtipos de trastornos de adaptación se han eliminado de la CDDG de la ICD-11 porque carecían de evidencia para la validez o la utilidad clínica⁵.

La conceptualización del trastorno por ansiedad generalizada se ha ampliado en las CDDG de la ICD-11 para incluir la preocupación como una manifestación esencial alternativa a la aprensión generalizada y los síntomas fisiológicos concomitantes⁷, basándose parcialmente en estudios que demuestran que la preocupación es una característica central del trastorno⁴². La agorafobia es reconceptuada para incluir una serie más amplia de estímulos temidos (temor a situaciones, temor a desenlaces negativos específicos) y conductas manifestadas en respuesta a estos estímulos (evitación o estar en situaciones bajo condiciones específicas o soportar la situación con intenso temor o ansiedad), en parte para permitir situaciones que pueden ser más representativas de las notificadas en países con ingresos bajos o medianos⁴³. La conceptualización del trastorno por ansiedad social de la ICD-11 ha ampliado el concepto de las formas en las que la persona podría temer ser evaluada negativamente por otros para incluir variantes culturales del trastorno (es decir, temores a humillación, vergüenza, rechazo o ser ofensivo) así como el rango de conductas en respuesta a estímulos sociales^{44,45}. Es posible que la mayor atención a los componentes cognitivos y conductuales de los trastornos por ansiedad y sus

características contextuales culturales en las CDDG de la ICD-11 en comparación con las CDDG de la ICD-10⁷ ayudara a mejorar la confiabilidad de estos diagnósticos.

Los cambios realizados en las guías diagnósticas para el trastorno de adaptación con base en el estudio de casos y controles previo de trastornos específicamente relacionados con estrés⁹, sobre todo para proporcionar guía adicional para la diferenciación de las reacciones de estrés normales, probablemente mejoró su fiabilidad diagnóstica en el presente estudio.

El trastorno esquizoafectivo no es un diagnóstico infrecuente en poblaciones clínicas, y su fiabilidad está sujeta a debate constante⁴⁶. Jager et al⁴⁷ analizaron seis estudios y comunicaron puntuaciones kappa de entre 0,08 y 0,63, llegando a la conclusión de que solo un estudio mostró un acuerdo satisfactorio. En un metanálisis de estudios sobre la fiabilidad secuencial (prueba-repetición de prueba) de trastornos esquizoafectivos, Santelmann et al⁴⁶ documentaron una diferencia media de aproximadamente 0,2 para kappa entre el trastorno esquizoafectivo y otros diagnósticos como esquizofrenia, trastorno bipolar y depresión unipolar. La mejor fiabilidad del trastorno esquizoafectivo de la ICD-11 en comparación con el diagnóstico de las CDDG de la ICD-10 puede estar relacionada con la decisión, en las CDDG de la ICD-11 propuesta, de aplicar incluso con más claridad los requisitos diagnósticos al episodio actual más que a la presentación longitudinal de la enfermedad¹³. Esto es diferente del enfoque longitudinal histórica y actualmente adoptado por el DSM, en el cual se han basado casi todos los estudios previos^{46,47}. De nuevo, el propósito de los cambios hechos a la ICD-11 fue incrementar la utilidad clínica de las categorías y en la medida de lo posible su validez, pero es tranquilizante que la mejor fiabilidad al parecer ha sido un resultado de estos cambios.

Algunos campos de la clasificación merecen consideración más detallada con base en estos resultados. Los diagnósticos de trastorno psicótico agudo y transitorio, trastorno por pánico y trastorno de estrés postraumático según las CDDG de la ICD-11 al parecer tuvieron menos fiabilidad que las categorías equivalentes en las CDDG de la ICD-10, aunque no se consideró apropiado analizar estas diferencias desde el punto de vista estadístico. Sin embargo, estas diferencias son de magnitud moderada (en todos los casos < 0,2), y las estimaciones de fiabilidad para las CDDG de la ICD-11 en estas categorías todavía están en el rango moderado.

No obstante, a diferencia de las categorías descritas antes que se ampliaron en la CDDG de la ICD-11, la descripción de cada uno de estos trastornos se ha reducido en términos de sus manifestaciones esenciales. El trastorno psicótico agudo y transitorio en la ICD-11 ahora comprende exclusivamente psicosis agudas con presentación "polimorfa"⁷³, lo cual no es estrictamente equivalente al concepto más amplio evaluado en el estudio de campo de la ICD-10¹⁶. La fiabilidad del trastorno psicótico agudo y transitorio con presentación polimorfa en el estudio de campo de los Criterios Diagnósticos de Investigación de la ICD-10³³ fue similar a la observada en el presente estudio. No obstante, con base en estos resultados, la descripción del trastorno psicótico agudo y transitorio se ha revisado para la versión final de las guías, a fin de definir este aspecto del trastorno de manera más explícita y proporcionar orientación adicional sobre la manera de diferenciarla de otros trastornos.

Las CDDG de la ICD-11 propuesta para el trastorno por pánico ahora exigen como requisito una distinción clara entre los ataques de pánico de índole inesperada y los ataques de pánico

que se presentan en relación con síntomas de trastornos mentales específicos (es decir, trastornos fóbicos, algunos trastornos obsesivos-compulsivos y trastornos específicamente relacionados con el estrés). Si se pueden explicar los ataques de pánico como problemas debidos a síntomas de otros trastornos mentales específicos, se debería utilizar un criterio calificador “con ataques de pánico” más que un diagnóstico concomitante adicional del trastorno por pánico. Si algunos ataques de pánico en el curso del trastorno han sido inesperados y no exclusivamente en respuesta a estímulos relacionados con el foco de atención relacionado con el trastorno relevante, se debería asignar un diagnóstico separado de trastorno por pánico. En tales casos, no es necesario aplicar el calificador “con ataques de pánico”⁷. El valor kappa más bajo para las CDDG de la ICD-11 en comparación con las CDDG de la ICD-10 para el trastorno por pánico, indica que los profesionales clínicos pueden encontrar difícil diferenciar entre los ataques de pánico esperados e inesperados o no han sido claros con respecto a cuándo utilizar el calificador “con ataques de pánico” y cuándo en cambio, aplicar un diagnóstico adicional de trastorno por pánico. Esto proporciona un ejemplo de un intercambio evidente entre la validez y la fiabilidad. Con base en los resultados de este estudio, la versión final de las CDDG de la ICD-11 contendrá una guía más detallada sobre cómo diferenciar entre los ataques de pánicos inesperados y esperados y cómo decidir si aplicar el calificador “con ataques de pánico” o un diagnóstico de trastorno por pánico concomitante. También puede ser útil un mayor énfasis en este aspecto en los programas de capacitación como una parte de la implementación de la ICD-11.

Aunque el trastorno por estrés postraumático es una entidad clínica bien reconocida, se ha criticado por la amplia composición de sus conglomerados de síntomas y altos grados de presentación concomitante con otros trastornos. Los estudios también han señalado que el umbral para un diagnóstico del trastorno según la ICD-10 es relativamente bajo^{48,49}. Las CDDG de la ICD-11 para el diagnóstico del trastorno por estrés postraumático son conceptualmente más estrechas que las correspondientes a las ICD-10, y ahora exigen la presentación de que se reexperimenten síntomas intrusivos en el “aquí y ahora”, por contraposición a solo la presentación de memorias intrusivas del suceso traumático, así como la presentación de alteración funcional⁵. Este modelo ha recibido cada vez más apoyo empírico⁵⁰. Sin embargo, un estudio previo a través de Internet sobre trastornos específicamente relacionados con el estrés⁹ demostró que los profesionales clínicos no aplicaban de manera constante las guías de la ICD-11 propuesta con respecto al elemento necesario de reexperimentar el suceso o sucesos traumáticos. La versión subsiguiente de las CDDG de la ICD-11 utilizada en el presente estudio proporcionó esclarecimiento adicional con respecto a la reexperimentación en el PTSD. Sin embargo, la aplicación de algunos de los cambios introducidos en la ICD-11 para el trastorno por estrés postraumático todavía parece difícil para los profesionales clínicos. La exploración adicional de las discrepancias entre los evaluadores clínicos a nivel de síntomas específicos puede esclarecer más este aspecto. También probablemente se necesitará un enfoque específico en la nueva conceptualización del trastorno por estrés postraumático como una parte de los programas de capacitación de la ICD-11.

Se deben reconocer algunas de las limitaciones de los EIFS de la ICD-11. En primer lugar, conviene repetir que el método de coevaluador (concomitante) para evaluar la fiabilidad, que limita que la información proporcionada a los dos profesionales

que establecen el diagnóstico sea idéntica, suele generar valores kappa más altos en comparación con los obtenidos cuando se llevan a cabo entrevistas separadas^{26,51}. En segundo lugar, el presente estudio se realizó en múltiples centros en diversos países, incluyendo una proporción muy alta de países con bajos y medianos ingresos, pero no puede considerarse que los profesionales clínicos participantes sean una muestra globalmente representativa de profesionales psiquiátricos que establecen el diagnóstico. Los centros participantes típicamente eran centros de segundo o tercer nivel de gran renombre, mientras que la capacitación de los profesionales clínicos en la clasificación diagnóstica y las entrevistas probablemente cumpla las normas nacionales más altas. Los entrevistadores clínicos en el estudio habrían tenido algún interés específico en la clasificación diagnóstica y el aprendizaje sobre la ICD-11. Por consiguiente, se puede suponer que las fiabilidades obtenidas en el estudio son mayores que las que se obtendrán en la práctica habitual en todos los contextos en que se implementarán las CDDG de la ICD-11. Sin embargo, estos problemas son inherentes a cualquier estudio de campo, a menos que sean superados por un nivel de recursos sustancialmente mayor que los disponibles para los EIFS.

Además, dado que los centros de estudio eran ámbitos académicos importantes que tenderían a atender pacientes con problemas de salud mental moderados a graves, los resultados pueden no ser generalizables a pacientes con trastornos más leves atendidos en el contexto extrahospitalario. Mitigando un poco este problema está el hecho de que las CDDG de la ICD-11 incluyen guía específica para delimitar los trastornos de la variación normal y han aumentado los umbrales diagnósticos para algunos de los trastornos evaluados en los EIFS (por ejemplo, trastornos específicamente relacionados con estrés).

Finalmente, el presente estudio evaluó sólo una proporción relativamente pequeña de la amplia gama de diagnósticos de trastorno mental que puede aplicarse a pacientes adultos, enfocándose en los que son la causa del máximo grado de morbilidad patológica y explican las máximas proporciones de los servicios de salud mental en los centros participantes. Se está abordando una gama mucho más amplia de categorías diagnósticas mediante estudios a través de Internet^{9,12} y la consistencia general entre los resultados de los dos tipos de estudios es tranquilizante en este sentido.

CONCLUSIONES

Como un estudio de campo para el desarrollo³⁶, los EIFS de las CDDG de la ICD-11 han sido ideados para proporcionar información relacionada con la fuente de desacuerdos diagnósticos a través de la evaluación de cada elemento de las guías diagnósticas para los trastornos incluidos en los protocolos. Este estudio ha proporcionado datos adicionales para que la WHO los utilice a fin de mejorar las guías diagnósticas previas a su publicación. La WHO también utilizará los datos en el desarrollo de manuales y cursos de capacitación para los profesionales clínicos, a fin de brindar apoyo a los países integrantes en su implementación de la ICD-11, con atención específica a los países con bajos y medianos ingresos en los cuales vive la gran mayoría de la población mundial.

La conclusión principal de este estudio de múltiples países es que las CDDG de la ICD-11 propuesta pueden interpretarse de manera congruente por los profesionales psiquiátricos que establecen el diagnóstico en una amplia gama de países. La apli-

cabilidad global de la conceptualización de los trastornos mentales de diagnóstico común de la CDDG de la ICD-11 es respaldada por la evaluación de la fiabilidad de estas guías en conceptos diversos (en 28 centros en 13 países y cinco idiomas) utilizando un diseño de estudio de campo naturalista y un método de capacitación que fácilmente puede reproducirse para la implementación de la ICD-11. En el número limitado de trastornos que faltaron, los hallazgos aportarán información para la revisión adicional antes de la publicación de la ICD-11.

La magnitud de esta colaboración, la inclusión de los profesionales clínicos que practican en todo el mundo, la administración del estudio en múltiples idiomas y la consumación de esta investigación a tiempo para lograr que los hallazgos aporten información para las guías finales son fortalezas importantes del programa de investigación para la ICD-11. Además del valor específico de este estudio para conformar la ICD-11, los EIFS y la Red de Práctica Clínica Global de la WHO⁵² para los estudios de campo de la ICD-11 a través de internet (<http://gcp.network>) han impulsado el interés entre los profesionales clínicos de todo el mundo para participar en la investigación en marcha que seguirá mejorando muchas dimensiones de la comprensión clínica de las enfermedades mentales y la prestación de servicios de salud mental.

AGRADECIMIENTOS

Las opiniones contenidas en el artículo corresponden a sus autores y, con excepción de las partes en que se especifica, no representan las políticas oficiales o las posturas de la Organización Mundial de la Salud. Se recibió financiamiento para las actividades nacionales relacionadas con este proyecto en los siguientes países: Brasil - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico; Canadá - University Medical Research Fund, Royal's University of Ottawa Institute of Mental Health Research; Japón - Japanese Society of Psychiatry and Neurology, y Japan Agency for Medical Research and Development; México - Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología. Apoyo adicional para la recolección de datos en Brasil, Líbano, Nigeria, Sudáfrica y Túnez fue proporcionado por el Columbia University Global Mental Health Program. Por lo demás, este proyecto fue financiado por contribuciones en especie de las instituciones participantes. Los autores expresan su gratitud a los siguientes individuos que contribuyeron sustancialmente a la realización de esta investigación: Gustavo M. Barros, Ary Gadelha, Michel Haddad, Nuno H.P. Santos (Brasil); Huajian Ma, Zhen Wang, Jingjing Huang (China); Huma Kamal, Nidhi Malhotra (India); Gaia Sampogna, Lucia Del Gaudio, Giuseppe Piegari, Francesco Perris, Luca Steardo Jr. (Italia); Tomofumi Miura, Itta Namamura, Kiyoko Atake, Ayako Endo, Yuki Kako, Shinichi Kishi, Michihiko Koeda, Shinsuke Kondo, Akeo Kurumaji, Shusuke Numata, Naoya Oribe, Futoshi Suzuki, Masashi Yagi (Japón) Sariah Daouk, Chadia Haddad, François Kazour, Nicole Khaulil (Líbano); Francisco Juárez, Alejandra González, Omar Hernández, Carolina Muñoz (México); Mayokun Odunleye (Nigeria); Tatiana Kiska, Oleg Limankin, Pavel Ponizovsky (Federación Rusa); Roxanne James, Christine Lochner, Adele Pretorius (Sudáfrica); Carolina Ávila, Cora Fernández, Julián Gómez, Ana Izquierdo, Beatriz Vicario, Rubén Vicente (España); Rahma Damak (Túnez).

BIBLIOGRAFÍA

1. International Advisory Group for the Revision of ICD-10 Mental and Behavioural Disorders. A conceptual framework for the revision of the ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. *World Psychiatry* 2011;10:86-92.
2. Reed GM, Roberts MC, Keeley J et al. Mental health professionals' natural taxonomies of mental disorders: implications for the clinical utility of the ICD-11 and the DSM-5. *J Clin Psychol* 2013;69:1191-212.
3. Gaebel W. Status of psychotic disorders in ICD-11. *Schizophr Bull* 2012;38:895-8.
4. Maj M, Reed GM. The ICD-11 classification of mood and anxiety disorders: background and options. *World Psychiatry* 2012;11(Suppl. 1).
5. Maercker A, Brewin CR, Bryant RA et al. Diagnosis and classification of disorders specifically associated with stress: proposals for ICD-11. *World Psychiatry* 2013;12:198-206.
6. Stein DJ, Kogan CS, Atmaca M et al. The classification of obsessive-compulsive and related disorders in the ICD-11. *J Affect Disord* 2016;190:663-74.
7. Kogan CS, Stein DJ, Maj M et al. The classification of anxiety and fear-related disorders in the ICD-11. *Depress Anxiety* 2016;33:1141-54.
8. Tyrer P, Reed GM, Crawford MJ. Classification, assessment, prevalence and effect of personality disorder. *Lancet* 2015;385:717-26.
9. Keeley JW, Reed GM, Roberts MC et al. Disorders specifically associated with stress: a case-controlled field study for ICD-11 Mental and Behavioural Disorders. *Int J Clin Health Psychol* 2016;16:109-27.
10. World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. Geneva: World Health Organization, 1992.
11. Evans SC, Roberts MC, Keeley JW et al. Using vignette methodologies for study clinicians' decision-making: validity, utility, and application in ICD-11 field studies. *Int J Clin Health Psychol* 2015;15:160-70.
12. Keeley JW, Reed GM, Roberts MC et al. Developing a science of clinical utility in diagnostic classification systems: field study strategies for ICD-11 mental and behavioural disorders. *Am Psychol* 2016;71:3-16.
13. First MB, Reed GM, Hyman SE et al. The development of the ICD-11 Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines for Mental and Behavioural Disorders. *World Psychiatry* 2015;14:82-90.
14. Reed GM. Toward ICD-11: improving the clinical utility of WHO's international classification of mental disorders. *Prof Psychol Res Pr* 2010;41:457-64.
15. Reed GM, First MB, Medina-Mora ME et al. Draft diagnostic guidelines for ICD-11 mental and behavioural disorders available for review and comment. *World Psychiatry* 2016;15:112-3.
16. Sartorius N, Kaelber CT, Cooper JE et al. Progress toward achieving a common language in psychiatry. Results from the field trial of the clinical guidelines accompanying the WHO classification of mental and behavioral disorders in ICD-10. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:115-24.
17. Mullins-Sweatt SN, Widiger TA. Clinical utility and DSM-5. *Psychol Assess* 2009;21:302-12.
18. Blashfield RK, Keeley JW, Flanagan EH et al. The cycle of classification: DSM-I through DSM-5. *Annu Rev Clin Psychol* 2014;10:25-51.
19. Stengel E. Classification of mental disorders. *Bull World Health Organ* 1959;21:601-63.
20. Spitzer R, Sheehy M, Endicott J. DSM-III: Guiding principles. In: Rakoff V, Stancer H, Kedward H (eds). *Psychiatric diagnosis*. New York: Brunner/Mazel, 1977:1-24.

21. World Health Organization. Glossary of mental disorders and guide to their classification. Geneva: World Health Organization, 1974.
22. Beck AT, Ward CH, Mendelson M et al. Reliability of psychiatric diagnosis 2: a study of consistency of clinical judgments and ratings. *Am J Psychiatry* 1962;119:351-7.
23. Ward CH, Beck AT, Mendelson M et al. The psychiatric nomenclature: reasons for diagnostic disagreement. *Arch Gen Psychiatry* 1962;7:198-205.
24. Harvey PD, Heaton RK, Carpenter WT Jr et al. Diagnosis of schizophrenia: consistency across information sources and stability of the condition. *Schizophr Res* 2012;140:9-14.
25. 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 diagnosis. *Am J Psychiatry* 2013;170:59-70.
26. Chmielewski M, Clark LA, Bagby RM et al. Method matters: understanding diagnostic reliability in DSM-IV and DSM-5. *J Abnorm Psychol* 2015;124:764-9.
27. Lahey BB, Applegate B, Barkley RA et al. DSM-IV field trials for oppositional defiant disorder and conduct disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 1994;151:1163-71.
28. Rounsaville BJ, Kosten TR, Williams JB et al. A field trial of DSM-III-R psychoactive substance dependence disorders. *Am J Psychiatry* 1987;144:351-5.
29. Brittain PJ, Stahl D, Rucker J et al. A review of the reliability and validity of OPCRIT in relation to its use for the routine clinical assessment of mental health patients. *Int J Methods Psychiatr Res* 2013;22:110-37.
30. Aboraya A, Rankin E, France C et al. The reliability of psychiatric diagnosis revisited: the clinician's guide to improve the reliability of psychiatric diagnosis. *Psychiatry* 2006;3:41-50.
31. First MB. Counterpoint – there isn't enough evidence available to speculate on the reliability of diagnoses in clinical settings. *Psychiatry* 2007;4:24-5.
32. Spitzer R, Forman J, Nee J. DSM-III field trials, I: initial interrater diagnostic reliability. *Am J Psychiatry* 1979;136:815-7.
33. Sartorius N, Ustün TB, Korten A et al. Progress toward achieving a common language in psychiatry, II: Results from the international field trials of the ICD-10 diagnostic criteria for research for mental and behavioral disorders. *Am J Psychiatry* 1995;152:1427-37.
34. Clarke DE, Narrow WE, Regier DA et al. DSM-5 field trials in the United States and Canada, Part I: study design, sampling strategy, implementation, and analytic approaches. *Am J Psychiatry* 2013;170:43-58.
35. Feinn R, Gelernter J, Cubells JF et al. Sources of unreliability in the diagnosis of substance dependence. *J Stud Alcohol Drugs* 2009;70:475-81.
36. First MB. The importance of developmental field trials in the revision of psychiatric classifications. *Lancet Psychiatry* 2016;3:579-84.
37. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2013;382:1575-86.
38. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159-74.
39. Andrews G, Peters L, Guzman A-M et al. A comparison of two structured diagnostic interviews: CIDI and SCAN. *Aust N Z J Psychiatry* 1995;29:124-32.
40. Lobbestael J, Leurgans M, Arntz A. Inter-rater reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID I) and Axis II Disorders (SCID II). *Clin Psychol Psychother* 2011;18:75-9.
41. Bruehl S, Ohrbach R, Sharma S et al. Approaches to demonstrating the reliability and validity of core diagnostic criteria for chronic pain. *J Pain* 2016;17(Suppl. 9):T118-31.
42. Olatunji BO, Broman-Fulks JJ, Bergman SM et al. A taxometric investigation of the latent structure of worry: dimensionality and associations with depression, anxiety, and stress. *Behav Ther* 2010;41:212-28.
43. Stein DJ. Agoraphobia and panic disorder: options for ICD-11. *World Psychiatry* 2012;11(Suppl. 1):89-93.
44. Emmelkamp PMG. Specific and social phobias in ICD-11. *World Psychiatry* 2012;11(Suppl. 1):94-9.
45. Kinoshita Y, Chen J, Rapee RM et al. Cross-cultural study of conviction subtype Taijin Kyofu: proposal and reliability of Nagoya-Osaka diagnostic criteria for social anxiety disorder. *J Nerv Ment Dis* 2008;196:307-13.
46. Santelmann H, Franklin J, Bußhoff J, et al. Test-retest reliability of schizoaffective disorder compared with schizophrenia, bipolar disorder, and unipolardepression – a systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disord* 2015;17:753-68.
47. Jager M, Haack S, Becker T et al. Schizoaffective disorder – an ongoing challenge for psychiatric nosology. *Eur Psychiatry* 2011;26:159-65.
48. Brewin CR, Fuchkan N, Huntley Z et al. Outreach and screening following the 2005 London bombings: usage and outcomes. *Psychol Med* 2010;40:2049-57.
49. Peters L, Slade T, Andrews G. A comparison of ICD-10 and DSM-IV criteria for posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress* 1999;12:335-43.
50. Brewin CR, Cloitre M, Hyland P et al. A review of current evidence regarding the ICD-11 proposals for diagnosing PTSD and complex PTSD. *Clin Psychol Rev* 2017;58:1-15.
51. Kraemer HC. The reliability of clinical diagnoses: state of the art. *Annu Rev Clin Psychol* 2014;10:111-30.
52. Reed GM, Rebello TJ, Pike KM et al. WHO's Global Clinical Practice Network for mental health. *Lancet Psychiatry* 2015;2:379-80.

DOI:10.1002/wps.20524

¿Utilizan los profesionales de la salud mental las clasificaciones diagnósticas en la forma que creemos que lo hacen? Una encuesta global

MICHAEL B. FIRST¹, TAHILIA J. REBELLO², JARED W. KEELEY³, RACHNA BHARGAVA⁴, YUNFEI DAI⁵, MAYA KULYGINA⁶, CHIHIRO MATSUMOTO⁷, REBECA ROBLES⁸, ANNE-CLAIRE STONA⁹, GEOFFREY M. REED^{2,10}

¹Department of Psychiatry, Columbia University, College of Physicians and Surgeons and New York State Psychiatric Institute, New York, NY, USA; ²Global Mental Health Program, Columbia University, College of Physicians and Surgeons and Research Foundation for Mental Hygiene, New York, NY, USA; ³Department of Psychology, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA, USA; ⁴All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India; ⁵Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, People's Republic of China; ⁶Moscow Research Institute of Psychiatry, National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology, Moscow, Russian Federation; ⁷Japanese Society of Psychiatry and Neurology, Tokyo, Japan; ⁸National Institute of Psychiatry Ramon de la Fuente Muñiz, Mexico City, Mexico; ⁹Ministry for Solidarity and Health, Paris, France; ¹⁰World Health Organization, Geneva, Switzerland.

Informamos sobre una encuesta global entre profesionales de la salud mental que establecen diagnósticos, principalmente psiquiatras, llevada a cabo como parte de la preparación de la clasificación de los trastornos mentales y de la conducta de la ICD-11. En la encuesta se evaluó el uso de diversos componentes de la ICD-10 y el DSM por estos profesionales, sus actitudes en torno a la utilidad de estos sistemas, y el uso de categorías “residuales” (es decir “otra” o “no especificada”). En encuestas previas, la mayor parte de los profesionales de la salud mental informaron que a menudo utilizan un sistema de clasificación formal en el trabajo clínico cotidiano, pero es poco lo que se sabe sobre la forma precisa en que están utilizando estos sistemas. Por ejemplo, se ha señalado que la mayoría de los profesionales clínicos utilizan únicamente las designaciones diagnósticas o códigos de la ICD-10 para cumplir los requerimientos administrativos. La presente encuesta se llevó a cabo entre profesionales clínicos que eran miembros de la Red de Práctica Clínica Global (GCPN) establecida por la Organización Mundial de la Salud como una herramienta para la participación global en los estudios de campo para la ICD-11. Un total de 1.764 miembros de la GCPN de 92 países completaron la encuesta, y 1.335 respondieron a las preguntas con referencia a la ICD-10 y 429 al DSM (DSM-IV, DSM-IV-TR o DSM-5). La utilización comunicada con más frecuencia de los sistemas de clasificación fue para fines administrativos o de facturación, de manera que un 68,1% informó utilizarlos a menudo o sistemáticamente para ese fin. Un poco más de la mitad (57,4%) de los informantes comunicó repasar las guías diagnósticas o criterios de manera sistemática o con frecuencia para determinar si se aplicaban a pacientes individuales. Aunque los usuarios de la ICD-10 tuvieron más probabilidades que los usuarios del DSM-5 de utilizar la clasificación para fines administrativos, otras diferencias fueron leves o no significativas. Las dos clasificaciones se evaluaron como las más útiles para asignar un diagnóstico, comunicarse con otros profesionales sanitarios y enseñanza, y menos útil para la selección de tratamiento y para determinar el pronóstico. La ICD-10 se evaluó como más útil que el DSM-5 para fines administrativos. Una mayoría de los profesionales clínicos informó utilizar categorías “residuales” al menos algunas veces, y cerca del 12% de los usuarios de la ICD-10 y un 19% de los usuarios del DSM que las empleaban a menudo o de manera sistemática, con más frecuencia para cuadros clínicos que no se ajustaban a una categoría diagnóstica específica o cuando había insuficiente información para establecer un diagnóstico más específico. Estos resultados proporcionan la información disponible más exhaustiva sobre el empleo de las clasificaciones diagnósticas de los trastornos mentales en el ejercicio clínico ordinario.

Palabras clave: Clasificaciones de los trastornos mentales, ICD-11, ICD-10, DSM-5, Red de Práctica Clínica Global, práctica clínica ordinaria, diagnóstico psiquiátrico, uso para fines administrativos, utilidad clínica, categorías diagnósticas residuales.

(World Psychiatry 2018;17:187–195)

En los últimos diez años, la Organización Mundial de la Salud (WHO) ha estado revisando el capítulo de Trastornos Mentales y de la Conducta como parte de la preparación de la 11ª de la Clasificación Internacional de las Enfermedades y Problemas de Salud Relacionados (ICD-11). Un interés importante de los cambios propuestos para la ICD-11 ha sido mejorar la utilidad clínica de la clasificación para que la utilicen los profesionales psiquiátricos que atienden directamente a pacientes, incluidos los psiquiatras¹.

Un primer paso en las iniciativas para mejorar la utilidad clínica de una clasificación es recolectar información inicial sobre cómo se está utilizando en la actualidad la clasificación^{2,3}. Se llevaron a cabo dos encuestas por la WHO al inicio del proceso de revisión de la ICD-11 a fin de determinar las actitudes de psiquiatras⁴ y psicólogos⁵ hacia las clasificaciones psiquiátricas y su utilización. Las preguntas de la encuesta se dirigían principalmente a evaluar los puntos de vista de los informantes sobre la clasificación de los trastornos mentales, abordando temas como sus opiniones sobre los principales propósitos de un sistema de clasificación, el número ideal de categorías diagnósticas, el nivel

deseado de flexibilidad en la aplicación de los criterios, la mejor manera de abordar los conceptos de gravedad y estado funcional, si los trastornos debían evaluarse en forma dimensional o categórica, y si el sistema de clasificación actual es difícil de aplicar interculturalmente. La minoría de las preguntas enfocadas en el uso de la clasificación comprendió con cuánta frecuencia se utilizaba una clasificación formal en el trabajo clínico cotidiano, cuál clasificación se utilizaba más y cuáles categorías diagnósticas se utilizaban más en la práctica clínica cotidiana. Para los diagnósticos utilizados al menos una vez por semana, los informantes proporcionaron evaluaciones^{2,3} de su facilidad de uso y adecuación de adaptación.

En esas encuestas, un 79% de los psiquiatras participantes y un 60% de los psicólogos participantes comunicaron que “a menudo” o “casi siempre” utilizan un sistema de clasificación formal como parte de su trabajo clínico cotidiano, y un 14% adicional de los psiquiatras y un 18% de los psicólogos indicaron que “a veces” utilizan uno. Sin embargo, estos resultados no nos dicen con precisión *cómo* los profesionales clínicos utilizan

los sistemas de clasificación formal en su práctica clínica. Por ejemplo, tal utilización podría implicar el empleo de solo las designaciones diagnósticas o los códigos diagnósticos, utilizar los prototipos diagnósticos formulados en las definiciones de la clasificación, o aplicar guías o criterios diagnósticos⁶. De hecho, el sentido común sobre el uso de los sistemas de clasificación por los psiquiatras indica que la ICD suele utilizarse solo como un sistema de codificación para cumplir con requerimientos administrativos, de manera que la repercusión de las revisiones de este sistema puede ser menor de lo que suele percibirse.

De hecho, se sabe muy poco sobre la implementación global de las clasificaciones de la ICD o el DSM por los psiquiatras y otros profesionales de la salud mental en sus ejercicios clínicos. La mayor parte de la información limitada que tenemos sobre la utilización clínica de las clasificaciones psiquiátricas comunicadas por los profesionales clínicos proviene de encuestas⁷⁻¹¹. Sin embargo, estas encuestas se han enfocado casi del todo en las actitudes y preferencias de los informantes sobre los sistemas de clasificación, más que en recolectar información sobre su uso. Por ejemplo, una encuesta realizada por Mellsoy et al en 2006¹², administrada a psiquiatras de siete países diferentes^{13,14} incluyó solo una pregunta general sobre el uso, preguntándosele a los informantes con cuánta frecuencia (es decir, habitualmente, a veces o nunca) utilizaban cada uno de los cinco ejes del DSM-IV, la ICD-10 y la Clasificación Internacional del Funcionamiento (ICF) en su práctica clínica. Una excepción fue una encuesta en 1991 entre psiquiatras pediátricos estadounidenses que acudieron a un congreso nacional, que incluyó varias preguntas específicas relacionadas con la forma en que los informantes utilizaban los criterios del DSM-III-R para los trastornos pediátricos¹⁵. La encuesta reveló que, dependiendo del diagnóstico, un 47% a un 66% de los informantes reportaron que por lo general evaluaban todos los criterios aplicables del DSM-III-R al establecer un diagnóstico y que un 28% a un 49% a menudo recurrían al manual antes de asignar un diagnóstico.

En el presente estudio se informa sobre una encuesta detallada del uso real de la ICD-10 y las dos ediciones más recientes del DSM por los profesionales de la salud mental a nivel global. Su propósito fue esclarecer el uso clínico de diversos componentes de la ICD y el DSM (es decir, códigos diagnósticos, guías/criterios diagnósticos, texto descriptivo) como una parte de su práctica clínica sistemática, y también para comparar los patrones de uso de los profesionales clínicos de estas dos clasificaciones. En la encuesta también se preguntaba a los profesionales clínicos sobre sus actitudes en torno a la utilidad de la ICD y el DSM para diversos fines (por ejemplo, comunicación, selección de tratamiento), así como recabar información sobre su uso de las categorías “residuales” (es decir, otras especificadas, no especificadas, o por lo demás no especificadas).

Tanto la ICD como el DSM incluyen tales “categorías residuales” para uso en situaciones en las que la presentación clínica de los pacientes no cumple los requisitos definitorios de algún trastorno específico o cuando se dispone de información insuficiente para que el profesional clínico establezca un diagnóstico específico (por ejemplo, un contexto de un servicio de urgencias). Sin embargo, se ha señalado que las tasas relativamente elevadas del empleo de estas categorías puede de hecho ser una clave indirecta de que a los profesionales clínicos les resulta difícil utilizar las categorías de la ICD y el DSM o no son exactamente

descriptivas de sus pacientes¹⁶, o que el proporcionar información diagnóstica específica en un registro médico de un paciente puede redundar en su perjuicio (por ejemplo, estigmatización).

La encuesta fue realizada entre profesionales clínicos registrados como una parte de la Red de Práctica Clínica Global (GCPN)^{17,18}, que fue establecida por el Departamento de Salud Mental y Abuso de Sustancias de la WHO para fines de participación directa por los profesionales clínicos de todo el mundo en los estudios de campo relacionados con la preparación del capítulo sobre Trastornos Mentales y de la Conducta de la ICD-11. Los miembros de la GCPN son profesionales de la salud mental que han completado su capacitación y están calificados para ejercer en su país de residencia (<https://gcp.network>). La GCPN consta ahora de más de 14.000 profesionales de la salud mental de 154 países, más de la mitad de los cuales son psiquiatras. Aunque la red inicialmente se estableció para llevar a cabo estudios de campo para la ICD-11 a través de Internet¹⁹, también brinda una oportunidad para encuestar a los profesionales clínicos de una gama de formaciones profesionales y de todo el mundo sobre otros temas relacionados. La presente encuesta sobre el uso de la clasificación es la primera de la red en estudiar un tema diferente al de las nuevas guías diagnósticas de la ICD-11.

MÉTODOS

Participantes

Los participantes fueron reclutados de la GCPN. En la fecha de selección de la muestra del estudio, había 11.707 miembros de la GCPN registrados de 139 países, en nueve idiomas de registro. Se determinó que el estudio se realizaría en seis idiomas, a saber: chino, inglés, francés, japonés, español y ruso. La selección del idioma se basó en un número adecuado de miembros de la GCPN que eran eficientes en ese lenguaje y la disponibilidad de recursos de traducción adecuados.

La encuesta basada en internet utilizada en el estudio se programó en los 6 idiomas utilizando el software para encuestas Qualtrics. La encuesta contenía preguntas relacionadas con el uso de la clasificación seguida de un módulo separado sobre el uso de tecnología. La encuesta original se elaboró en inglés, fue evaluada para la aplicabilidad global y relevancia (por ejemplo, ejemplos utilizados en preguntas) y luego traducida a otros cinco idiomas utilizando un proceso riguroso que incluía la validación por expertos en contenido bilingües¹⁹.

Las invitaciones para la encuesta se enviaron directamente a través de Qualtrics a 9.792 miembros de la GCPN registrados que, con base en la información proporcionada en la fecha del registro, eran eficientes en uno de los idiomas del estudio y estaban proporcionando activamente servicios clínicos o de supervisión clínica directa. Se enviaron mensajes de correo electrónico restantes dos y cuatro semanas después de la primera invitación a todos los que aún no habían llenado la encuesta. La recolección de los datos en cada idioma fue cercana a dos meses después de la invitación inicial.

De los 9.792 miembros de la GCPN invitados a participar, 2.960 (30,2%) activaron el cursor en el enlace integrado en la invitación a la encuesta y explícitamente aceptaron participar en el estudio confirmando su consentimiento en la primera pregunta de la encuesta. Esta tasa de participación es equivalente a la

lograda en los estudios de campo diagnósticos llevados a cabo utilizando la GCPN.

Al principio de la encuesta, a los participantes que brindaron su consentimiento se les pidió que respondieran si: a) en la actualidad estaban proporcionando servicios de salud mental directos a los pacientes durante un mínimo de una hora por semana, b) por lo general eran responsables de asignar un diagnóstico de trastorno mental a los pacientes y c) habían utilizado con frecuencia o en forma habitual la ICD-10 o una versión del DSM (DSM-5, DSM-IV o DSM-IV-TR) durante el último año, lo cual se determinaba con base en su respuesta a una escala de 4 puntos (nunca/raras veces, a veces, a menudo, habitualmente). A los encuestados que no cumplían los criterios anteriores no se les hacían las preguntas restantes sobre el uso de la clasificación, sino más bien se les llevaba directamente al módulo de tecnología.

A los participantes que indicaron que a menudo o habitualmente utilizaban solo uno de los sistemas de clasificación elegidos como objetivo durante el año previo se les hizo una serie de preguntas de seguimiento detalladas sobre ese sistema de clasificación particular. A los participantes que indicaron que a menudo o de manera habitual utilizaban tanto la ICD-10 como alguna edición del DSM durante el último año (“usuarios mixtos”) se les pidió que indicaran los propósitos por los cuales utilizaron las clasificaciones de la ICD y el DSM a menudo o en forma habitual. Si indicaban que utilizaban la ICD o el DSM para fines clínicos, entonces se les pedía que respondieran a preguntas detalladas relacionadas con ese sistema. A los participantes que indicaban que utilizaban tanto la ICD-10 como alguna edición del DSM para fines clínicos se les asignó a dar respuesta a preguntas detalladas sobre la ICD-10. A los participantes que indicaron que utilizaban el DSM para fines clínicos se les daba instrucciones para que respondieran a preguntas detalladas sobre la versión del DSM que estaban utilizando, dándole preferencia al DSM-5 si estaban empleando más de una versión. No se encontraron diferencias significativas en los patrones de uso entre usuarios del DSM-5, el DSM-IV o el DSM-IV-TR, de manera que se combinaron los usuarios del DSM en los análisis.

Contenido de la encuesta

Una vez asignados al módulo de uso de ICD-10 o un DSM, se les pedía a los participantes que indicaran cuál o cuáles versiones habían utilizado en el último año en formato impreso o electrónico. Una característica singular de la ICD-10 es la existencia de diferentes versiones²⁰, que incluyen las Descripciones Clínicas y Guías Diagnósticas²¹, destinadas a uso por los profesionales de la salud mental en el ejercicio clínico, los Criterios Diagnósticos para Investigación²² y la versión estadística de la clasificación, utilizada para recolección y notificación de información por los países integrantes de la WHO, que contiene solo definiciones breves de trastornos mentales y de la conducta²³. A los usuarios de la ICD-10 se les pedía que indicaran si habían utilizado alguna de estas tres versiones en el último año y, si no habían utilizado una versión específica, si alguna vez la habían visto. A los participantes se les presentaron muestras de cada sistema de manera que informaron con la mayor precisión posible su uso de versiones específicas. Tanto a los usuarios de la ICD-10 como del DSM se les hicieron preguntas sobre su uso de formatos impreso y electrónico del sistema pertinente.

Luego se les pedía a los participantes que proporcionaran información detallada sobre la frecuencia con la que utilizaban el sistema diagnóstico asignado en formas específicas (por ejemplo, sistemáticamente repasando las guías o los criterios diagnósticos, analizando otras partes del texto disponible además de las guías o criterios diagnósticos) y para fines específicos (por ejemplo, usos administrativos y para facturación, comunicación con pacientes y familiares). Se evaluó la frecuencia de utilización utilizando una escala de cuatro puntos (nunca/raras veces, a veces, a menudo, habitualmente) para la fase diagnóstica inicial y durante el tratamiento continuado de los pacientes. También se les pidió a los participantes que calificaran la utilidad del sistema diagnóstico relevante para fines específicos (por ejemplo, seleccionar un tratamiento, evaluar un pronóstico probable) utilizando la siguiente escala de cuatro puntos: nada/un poco útil, moderadamente útil, muy útil, extremadamente útil.

Por último, se les preguntó a los participantes con cuánta frecuencia utilizaban las categorías “otra especificada” o “no especificada” en la ICD-10 o las categorías “por lo demás no especificada” en el DSM, y que ofrecieran una gama de motivos para utilizar estas categorías. A fin de determinar si los informantes estaban utilizando estas categorías en forma adecuada, la gama de motivos incluyó algunos que se considerarían legítimos (por ejemplo, para presentaciones que no se adaptan a alguna categoría especificada) y otros que serían más cuestionables (por ejemplo, para evitar que se ingresara información diagnóstica más específica en el registro del paciente).

RESULTADOS

Características demográficas de la muestra

Después de excluir a los participantes que no cumplían los requisitos de elegibilidad para la encuesta y 13 individuos que estuvieron de acuerdo en participar y cumplieron los requisitos de elegibilidad pero no proporcionaron datos suficientes para el análisis, la muestra final para el estudio consistió en 1.764 miembros de la GCPN. Según se muestran en la tabla 1, estos consistieron en 1.335 participantes que fueron asignados a la versión ICD-10 de la muestra (75,7% de la muestra) y 429 participantes que fueron asignados a la versión DSM de la muestra (24,3%).

En la Tabla 1 se muestran las características demográficas de la muestra. Casi dos tercios de la muestra (63,4%) eran hombres y tres cuartas partes (74,6%) eran médicos, de los cuales aproximadamente 90% eran psiquiatras. Los participantes provenían de 92 países y un 39,5% estaba practicando en países con bajos y medianos ingresos. Estuvieron representadas todas las regiones globales; aunque la representación de las regiones parece desequilibrada, es muy parecida a la representación de los profesionales de la salud mental en el mundo²⁴. Una mayoría considerable (64,1%) respondió a la encuesta en un idioma diferente al inglés. La edad promedio de los participantes era 46,2 ± 11,3 años, con una media de 16,1 ± 10,5 años de experiencia después de completar su capacitación.

Utilización de la clasificación

Cuando se les preguntó con respecto a cuál versión de la clasificación utilizaron durante el año previo, casi tres cuartas partes

Tabla 1. Características demográficas de la muestra

	Versión de la encuesta para la ICD-10 completada (N = 1.335)	Versión de la encuesta para el DSM completada (N = 429)	Total (N = 1.764)
Edad en la fecha de registro en la red, años (media ± DE)	45.4±10.7	48.6±12.6	46.2±11.3
Años de experiencia después de comple- tar la capacitación (media ± DE)	15.6±10.1	17.5±11.7	16.1±10.5
Género, N (%)			
Masculino	877 (65.7)	242 (56.4)	1,119 (63.4)
Femenino	457 (34.2)	187 (43.6)	644 (36.5)
Otro o no disponible	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
Disciplina profesional, N (%)			
Medicina	1,102 (82.5)	214 (49.9)	1,316 (74.6)
Psicología	198 (14.8)	144 (33.6)	342 (19.4)
Enfermería	2 (0.1)	1 (0.2)	3 (0.2)
Trabajo social	4 (0.3)	27 (6.3)	31 (1.8)
Psicoterapia	13 (1.0)	23 (5.4)	36 (2.0)
Sexoterapia	0	4 (0.9)	4 (0.2)
Terapia de lenguaje	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
Ergoterapia	14 (1.0)	0	1 (<0.1)
Otra		16 (3.7)	30 (1.7)
Nivel de ingreso del país, N (%)			
Alto	781 (58.5)	284 (66.2)	1,065 (60.4)
Medio superior	404 (30.3)	106 (24.7)	510 (28.9)
Medio bajo	136 (10.2)	27 (6.3)	163 (9.2)
Bajo	14 (1.0)	11 (2.6)	25 (1.4)
Idioma de participación, N (%)			
Chino	254 (19.0)	10 (2.3)	264 (15.0)
Inglés	429 (32.1)	204 (47.6)	633 (35.9)
Francés	144 (10.8)	59 (13.8)	203 (11.5)
Japonés	137 (10.3)	63 (14.7)	200 (11.3)
Ruso	229 (17.2)	0	229 (13.0)
Español	142 (10.6)	93 (21.7)	235 (13.3)
Región global de la WHO, N (%)			
África	27 (2.0)	15 (3.5)	42 (2.4)
América del Norte	11 (0.8)	131 (30.5)	142 (8.0)
América del Sur	128 (9.6)	78 (18.2)	206 (11.7)
Mediterráneo Oriental	24 (1.8)	31 (7.2)	55 (3.1)
Europa	644 (48.2)	71 (16.6)	715 (40.5)
Sudeste de Asia	92 (6.9)	15 (3.5)	107 (6.1)
Pacífico Occidental – Asia	395 (29.6)	74 (17.2)	469 (26.6)
Pacífico Occidental – Oceanía	14 (1.0)	14 (3.3)	28 (1.6)

de los usuarios de la ICD-10 (73,8%) comunicaron que habían utilizado las Descripciones Clínicas y Guías Diagnósticas, mientras que un 26,4% había utilizado los Criterios Diagnósticos para Investigación, y un 32,0% había utilizado la versión estadística (los porcentajes no son exclusivos). Solo un 7,6% de los usuarios de la ICD-10 indicó que nunca habían visto las Descripciones

Clínicas y Guías Diagnósticas. Una mayoría de los usuarios del DSM (86,9%) informó utilizar la versión completa (es decir, criterios diagnósticos más texto descriptivo), un 47,3% utilizaba la versión que contiene únicamente los criterios diagnósticos y el 11,7% utilizaba una lista de trastornos y códigos del DSM sin los criterios diagnósticos (los porcentajes son no excluyentes).

Tabla 2. Patrón de uso de clasificación global (N = 1,764)

	Nunca/raras veces	A veces	A menudo	Habitualmente
Frecuencia de uso de códigos diagnósticos para fines administrativos/facturación (%)				
Diagnóstico inicial	18.4	13.5	19.2	48.9
Tratamiento continuado	18.4		22.6	40.5
Frecuencia de repaso sistemático de guías/criterios diagnósticos para determinar si se aplican a casos individuales (%)				
Diagnóstico inicial	5.2	37.4	33.9	23.5
Tratamiento continuado	8.8	43.2	31.3	16.7
Frecuencia de establecer el diagnóstico sin consultar guías/criterios diagnósticos (%)				
Diagnóstico inicial	18.2	32.0	36.8	13.0
Tratamiento continuado	17.2	32.8	35.9	14.1
Frecuencia de consulta de secciones de texto adicionales relevantes fuera de las guías/criterios diagnósticos (%)				
Diagnóstico inicial	16.8	46.9	26.1	10.1
Tratamiento continuado	21.4	50.5	21.3	6.9
Frecuencia de uso del sistema diagnóstico para comunicar o compartir información con el paciente o su familia (%)				
Diagnóstico inicial	25.9	39.2	21.1	13.8
Tratamiento continuado	26.6	41.0	20.9	11.5

Pese a la disponibilidad de fuentes electrónicas de los códigos diagnósticos y las guías o criterios diagnósticos, los informantes se basaron principalmente en las versiones impresas como sus fuentes. Con respecto a obtener los códigos diagnósticos, aunque un 93,3% de los usuarios de ICD-10 y un 84,6% de los usuarios del DSM informaron obtenerlos de versiones impresas, solo un 44,1% de los usuarios de la ICD-10 y un 30,5% de los usuarios del DSM-5 los obtenían de fuentes electrónicas (por ejemplo, páginas web de la WHO o la American Psychiatric Association, menús desplegables en registros de salud electrónicos u otro software). El desglose de las fuentes para obtener las guías o criterios diagnósticos fue similarmente orientada hacia las versiones impresas, de manera que un 92,5% de los usuarios de la ICD-10 y 84,8% de los usuarios del DSM las obtenían de fuentes impresas y alrededor del 35% de usuarios de la ICD-10 y del DSM-5 las obtenían en forma electrónica (los porcentajes no son excluyentes).

En la Tabla 2 se presenta el patrón de uso de los diversos componentes de las clasificaciones diagnósticas (es decir, códigos diagnósticos, guías/criterios diagnósticos, texto descriptivo). Los profesionales clínicos informaron utilizar las clasificaciones diagnósticas más a menudo para fines administrativos o de facturación, y un 68,1% informó que las utilizaban a menudo o de manera sistemática para la evaluación inicial.

Por lo que respecta a las prácticas diagnósticas, en la encuesta se pidió a los informantes que indicaran con cuánta frecuencia repasaban sistemáticamente las guías o criterios diagnósticos para determinar si se aplicaban a pacientes individuales, y también con cuánta frecuencia establecían un diagnóstico sin consultar las guías o los criterios. Estas preguntas no se presentaron como mutuamente excluyentes. Un poco más de la mitad (57,4%) de los informantes comunicó repasar las guías o criterios diagnósticos a menudo o de manera sistemática durante la evaluación inicial de los pacientes individuales, descendiendo a un 48,0% durante el tratamiento continuado. Aproximadamente la mitad de los profesionales clínicos informaron a menudo o habitualmente establecer un diagnóstico sin consultar las guías

o los criterios diagnósticos, lo cual básicamente fue lo mismo durante la evaluación diagnóstica inicial y durante el tratamiento continuado (49,8% y 50,0%, respectivamente). La utilización de las secciones de texto adicionales fue mucho menos frecuente, y solo un 36,2% informó que consultaban el texto a menudo o habitualmente durante la evaluación inicial y solo un 28,2% durante el tratamiento continuado.

La utilización del sistema de clasificación para fines de comunicación o compartir información con el paciente o la familia no fue frecuente, y un 34,9% lo utilizaba a menudo o en forma habitual para este fin durante la evaluación inicial y un 32,4% para un tratamiento continuado.

A fin de facilitar la comparación de los patrones de uso y las calificaciones de utilidad entre los usuarios de la ICD-10 y el DSM, las tablas de frecuencia de la escala de Likert se convirtieron a frecuencias ponderadas estándar. Esto se revisó asignando un valor de 1 a nunca/raras veces, 2 a en ocasiones, 3 a con frecuencia y 4 a habitualmente, multiplicando la frecuencia de cada opción de respuesta por su valor puntual. Luego, las puntuaciones resultantes se transformaron en una frecuencia ponderada estándar, sumando todos los valores en una pregunta, sustrayendo el valor de la suma mínima posible y dividiendo el total entre el rango de posibles puntuaciones. Mediante este método, los valores resultantes fluctúan de 0 a 1, están aproximadamente en la misma escala y se toma en cuenta la magnitud de cada respuesta individual.

En la Tabla 3 se muestran los patrones de uso comparativo para los usuarios de la ICD-10 y el DSM durante el diagnóstico inicial y el tratamiento continuado. Los usuarios de la ICD-10 tuvieron más probabilidades que los usuarios del DSM de utilizarlas para fines administrativos y de facturación, sobre todo durante el diagnóstico inicial. Los usuarios del DSM tienen menos probabilidades de indicar que establecen diagnósticos sin consultar las guías o criterios diagnósticos y más probabilidades de indicar que repasan las guías o los criterios diagnósticos de manera sistemática para determinar si se aplican a casos indi-

Tabla 3. Comparación de patrones de uso para usuarios de la ICD-10 y el DSM (frecuencias ponderadas estándar)

	ICD-10 (N = 1,335)	DSM (N = 429)	χ^2 (df = 3)
Frecuencia de utilización de códigos diagnósticos para fines administrativos/facturación			
Diagnóstico inicial	.7021	.5369	58.83***
Tratamiento continuado	.6557	.4965	57.41***
χ^2 (df = 3)	28.66***	0.14	
Frecuencia de revisión sistemática de guías/criterios diagnósticos para determinar si se aplican a casos individuales			
Diagnóstico inicial	.5643	.6511	32.79***
Tratamiento continuado	.5101	.5478	7.18
χ^2 (df = 3)	24.28***	27.46***	
Frecuencia de establecimiento del diagnóstico sin consultar guías/criterios diagnósticos			
Diagnóstico inicial	.4961	.4390	11.68**
Tratamiento continuado	.4979	.4639	4.33
χ^2 (df = 3)	1.61	1.99	
Frecuencia de consultar secciones de texto adicionales relevantes fuera de guías/criterios diagnósticos			
Diagnóstico inicial	.4215	.4646	8.63*
Tratamiento continuado	.3810	.3722	1.98
χ^2 (df = 3)	14.55**	23.77***	
Frecuencia de utilización del sistema diagnóstico para comunicar o compartir información con el paciente o la familia			
Diagnóstico inicial	.4010	.4343	4.93
Tratamiento continuado	.3868	.4017	2.50
χ^2 (df = 3)	3.49	2.15	

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

viduales, pero estas diferencias fueron pequeñas en términos absolutos. Para ambos sistemas, los participantes indicaron que tenían más probabilidades de repasar las guías o los criterios y de consultar secciones de texto adicionales durante la evaluación diagnóstica inicial que durante el tratamiento continuado.

Utilidad de las clasificaciones

Las calificaciones de utilidad de la ICD-10 y del DSM asignadas por los participantes durante el año previo para diversos propósitos diferentes se muestran en la Tabla 4. Los dos sistemas recibieron las calificaciones más altas de utilidad para cumplir los requerimientos administrativos, asignar un diagnóstico, comunicarse con otros profesionales sanitarios y actividades de enseñanza a residentes o estudiantes, y las calificaciones más bajas para seleccionar un tratamiento y evaluar un pronóstico probable.

Los usuarios de la ICD-10 calificaron el sistema como más útil para cumplir los requerimientos administrativos en comparación con las calificaciones del DSM por los usuarios del DSM, y el DSM fue juzgado por sus usuarios como un poco más útil para

Tabla 4. Utilidad de la ICD-10 y el DSM en el año previo (frecuencias ponderadas estándar)

	ICD-10 (N = 1.335)	DSM (N = 429)	χ^2 (df = 3)
Cumplimiento de requerimientos administrativos	.7486	.5066	236.71***
Asignación de un diagnóstico	.6777	.6589	4.85
Selección de un tratamiento	.3658	.3388	4.99
Aleccionamiento del paciente o la familia sobre el diagnóstico	.3910	.4406	11.32*
Evaluación del pronóstico probable	.3870	.3916	0.95
Comunicación con otros profesionales sanitarios	.6449	.6426	0.77
Aleccionamiento de residentes o estudiantes	.6275	.6535	3.52

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

aleccionar al paciente o a la familia sobre el diagnóstico, aunque esta última diferencia fue pequeña en términos absolutos. Por lo demás, las evaluaciones de utilidad por los usuarios de la ICD-10 y el DSM fueron similares.

Los resultados concernientes a los “usuarios mixtos”, es decir, los que informaron que a menudo o de manera sistemática utilizaban tanto la ICD-10 como algunas ediciones del DSM, se muestran en la Tabla 5. En nuestra experiencia, hay una confusión generalizada entre los profesionales estadounidenses y canadienses con respecto a si están utilizando la ICD-10 o el DSM para establecer diagnósticos o para fines administrativos, debido a la existencia de modificaciones clínicas de la ICD en Estados Unidos y en Canadá. Por este motivo, 55 participantes en la encuesta de Estados Unidos y Canadá no se incluyeron en el análisis.

Los usuarios mixtos tuvieron substancialmente más probabilidades de informar el empleo de la ICD-10 (70,7%) que el DSM (21,0%) para cumplir los requerimientos administrativos. Sin embargo, tuvieron las mismas probabilidades de informar el empleo de la ICD-10 y el DSM para asignar diagnósticos en la práctica clínica. Los usuarios mixtos más a menudo utilizan el DSM para investigación y educación.

Utilización de categorías “residuales”

Un total de un 67,5% de usuarios de la ICD-10 y un 72,7% de usuarios del DSM indicaron que por lo menos a veces empleaban categorías “residuales”, y un 11,6% de los usuarios de ICD-10 y un 19,3% de los usuarios del DSM informaron que

Tabla 5. Utilización de la ICD-10 y el DSM por “usuarios mixtos” (N=605)

	ICD-10 (70.7)	DSM (21.0)	χ^2 (df = 1)
Cumplimiento de requerimientos administrativos, N (%)	428 (70.7)	127(21.0)	115.27***
Asignación de diagnósticos en la práctica clínica, N (%)	445 (73.6)	458 (75.7)	0.11
Investigación, N (%)	246 (40.7)	475 (78.5)	46.23***
Educación, N (%)	347 (57.4)	498 (82.3)	15.97***

*** $p < 0,001$

Tabla 6. Motivos de los usuarios de la ICD-10 y el DSM para utilizar categorías “residuales” (frecuencias ponderadas estándar)

	ICD-10 (N = 1.335)	DSM (N = 429)	χ^2 (df = 3)
Porque la presentación del paciente no se ajusta a alguna de las categorías específicas	.6001	.6090	1.61
Porque hay suficiente información para establecer un diagnóstico más específico	.4554	.4733	4.56
Para indicar que no se puede determinar si los síntomas se debe a un trastorno primario o son secundarios	.2882	.2863	0.11
Porque el paciente cumple los requerimientos para más de un diagnóstico en un agrupamiento	.2926	.2265	17.64***
Para evitar que información diagnóstica más específica se ingrese en el registro del paciente	.1850	.1795	0.66
Porque establecer un diagnóstico más preciso no es útil para el tratamiento del paciente	.1709	.1934	2.75

***p < 0,001

utilizaban estas categorías a menudo o en forma sistemática. Los motivos de que los participantes aprobaran el empleo de estas categorías, expresados como frecuencias ponderadas estándar para facilitar las comparaciones, se muestran en la Tabla 6.

Los motivos aceptados con más frecuencia por los usuarios de la ICD-10 al igual que del DSM fueron cuadros clínicos que no se ajustan a alguna categoría diagnóstica específica e información insuficiente para establecer un diagnóstico más específico. No hubo diferencias significativas entre las respuestas de los usuarios de la ICD-10 y el DSM excepto que los primeros tuvieron un poco más de probabilidades de indicar que utilizaban estas categorías cuando el paciente cumplía los requisitos diagnósticos para múltiples categorías en un agrupamiento.

DISCUSIÓN

Los profesionales clínicos establecen diagnósticos de trastornos mentales y de la conducta en la práctica clínica cotidiana por diversos motivos, a saber: a) por lo general se exige un diagnóstico para cumplir los requerimientos administrativos; b) las designaciones diagnósticas proporcionan un resumen cómodo para comunicar la presentación clínica del paciente a otros profesionales clínicos; c) un diagnóstico suele ser importante para determinar el diagnóstico del paciente y la selección del tratamiento; y d) el diagnóstico puede facilitar el aleccionamiento del paciente y la familia en torno a la enfermedad. Los sistemas de clasificación diagnóstica proporcionan a los profesionales clínicos herramientas que pretenden cumplir estas necesidades: códigos diagnósticos para cumplir requisitos administrativos, guías o criterios diagnósticos para facilitar diagnósticos precisos y fiables, y texto acompañante para facilitar el diagnóstico diferencial y la percepción del rol que desempeñan las características relacionadas con el desarrollo y la cultura en la presentación clínica. Sin embargo, se desconoce el grado en el cual los profesionales clínicos hacen uso de estos elementos de sistemas diagnósticos en la práctica clínica³.

Varios aspectos de los resultados de esta encuesta de usuarios de la GCPN confirman el conocimiento tradicional sobre los patrones de utilización de las clasificaciones. En particular, la utilización informada con más frecuencia de un sistema de clasificación consiste en obtener códigos diagnósticos con fines administrativos o de facturación. Esto casi seguramente refleja el hecho de que proporcionar un código diagnóstico es un requisito para los encuentros clínicos en casi todos los países. No obstante, un 18,4% de los informantes comunicó que raras veces o nunca utilizan una clasificación para ese fin, lo cual probablemente refleja el hecho de que en algunos contextos de práctica la responsabilidad de buscar el código diagnóstico apropiado no es del profesional clínico, sino más bien corresponde a personal no clínico (por ejemplo, especialistas en facturación médica y codificación).

Una mayoría de los profesionales clínicos incorporados a la GCPN (57,4%) informó que a menudo o habitualmente revisaban las guías o los criterios diagnósticos en forma sistemática durante el proceso de establecer un diagnóstico inicial, lo cual no concuerda con la creencia generalizada de que los profesionales clínicos solo utilizan la clasificación, en particular la ICD-10, para fines de obtener códigos diagnósticos. Solo un 5,2% de los profesionales clínicos incorporados a la GCPN informaron que nunca o raras veces revisan las guías o los criterios diagnósticos de manera sistemática durante el proceso diagnóstico inicial. La práctica de establecer un diagnóstico sin hacer referencia a las guías o criterios diagnósticos fue un poco menos común, pero solo menos de la mitad de los profesionales clínicos incorporados a la GCPN informaron hacer esto a menudo o de manera habitual durante la evaluación inicial. El empleo de la clasificación para fines auxiliares fue menos frecuente y solo un 34,9% informó utilizarla a menudo o en forma habitual para comunicar o compartir información diagnóstica con pacientes y sus familias.

Una comparación de los patrones de utilización entre los usuarios de la ICD y el DSM revela que la clasificación de la ICD se utiliza con mucha más frecuencia entre esta muestra para fines administrativos y de facturación en comparación con la clasificación del DSM. Esto no es sorprendente, pues la ICD es requerida para uso administrativo en casi todos los países en los cuales es necesario documentar los diagnósticos para los encuentros clínicos. La única otra diferencia significativa entre los usuarios de la ICD y el DSM es el patrón de utilización de las guías o criterios diagnósticos, en el que los usuarios del DSM tienen más probabilidades de revisar los criterios diagnósticos para determinar si se aplican en comparación con los usuarios del ICD, quienes de manera correspondiente tuvieron más probabilidades de establecer diagnósticos psiquiátricos sin consultar las guías diagnósticas, aunque esta diferencia fue de magnitud pequeña. Esto puede reflejar una diferencia en la utilidad percibida de las guías diagnósticas de la ICD por contraposición a los criterios de DSM, pero también podría reflejar la mayor complejidad de los criterios del DSM, lo que los vuelve más difíciles de recordar en comparación con las guías de la ICD. La utilización un poco mayor del texto adicional del DSM en comparación con el texto de la ICD-10 probablemente refleje las secciones de texto mucho más extensas en el DSM. En reconocimiento a la no uniformidad del texto de la ICD-10, el texto de la ICD-11 recién elaborada es más extenso y sigue un patrón uniforme de trastorno a trastorno²⁰.

Las calificaciones de la utilidad de las clasificaciones de la ICD y el DSM por los profesionales clínicos para los diversos propósi-

tos fueron más altas para las aplicaciones como cumplir requisitos administrativos, asignar un diagnóstico, comunicarse con otro profesional sanitario y actividades de instrucción a residentes o estudiantes, y más bajas para seleccionar un tratamiento y evaluar un pronóstico probable. Este resultado acaso refleje debilidades de los sistemas de clasificación categórica descriptivos por mucho tiempo identificadas^{25,26}, es decir, la heterogeneidad diagnóstica de las categorías y la falta de una relación uno a uno entre las categorías diagnósticas y las opciones de tratamiento. Varias encuestas previas sobre las actitudes de los profesionales clínicos hacia la clasificación de la salud mental (incluido el estudio realizado por WPA-WHO que se llevó a cabo en las primeras fases del desarrollo de la ICD-11⁴) incluían una pregunta que les pedía a los informantes indicar el propósito aislado más importante de una clasificación diagnóstica. En cada una de estas encuestas, los dos propósitos de máxima prioridad fueron facilitar la comunicación entre los profesionales clínicos y aportar información para las decisiones de tratamiento. Desde esta perspectiva, las clasificaciones de la ICD y el DSM tienen un grado mixto: su utilidad para la comunicación con otros profesionales sanitarios fue uno de los tres tipos de uso en el nivel más alto de las calificaciones, mientras que la utilidad para seleccionar el tratamiento fue uno de los tres tipos de uso en el nivel inferior. Los profesionales clínicos tampoco consideran que las clasificaciones sean muy útiles para comunicarse con el paciente o la familia, aunque el DSM fue calificado un poco más alto en este sentido que la ICD.

Por último, la pregunta sobre el empleo de las categorías “residuales” (otra especificada, no especificada y por lo demás no especificada) indicó que estas categorías se emplean con relativa frecuencia (más por los usuarios del DSM que de la ICD-10), aunque una minoría sustancial (alrededor del 32% de los usuarios de la ICD-10 y un 27% de los usuarios del DSM) informaron que raras veces o nunca las empleaban. Los resultados de la encuesta indican, que en su mayor parte, los profesionales clínicos están utilizando estas categorías en forma apropiada: las tres superiores muy a menudo admitían motivos por los que se considerarían legítimas (es decir, presentaciones que no se ajustan a diagnósticos específicos, información insuficiente para establecer un diagnóstico más específico e incapacidad para determinar si los síntomas son primarios o secundarios).

Aunque el mayor uso de estas categorías residuales por usuarios del DSM podría indicar que la clasificación de la ICD-10 tiene mejor cobertura diagnóstica (es decir, que las categorías de ICD-10 en general se definen más ampliamente y tiene más probabilidades de abarcar las presentaciones del paciente en contextos clínicos que las categorías más estrechas del DSM), no hubo diferencia en la frecuencia entre los dos sistemas de clasificación en las respuestas de los informantes con respecto al motivo que mejor corresponde a la diferencia en la cobertura (es decir, “porque la presentación del paciente no se adapta a alguna de las categorías específicas”). El único motivo para el empleo de categorías residuales que fue expresado con más frecuencia por los usuarios de la ICD-10 fue para indicar que la presentación del paciente no cumplía los requisitos para más de un diagnóstico en un agrupamiento, lo cual es un uso inadecuado de estas categorías, dado que la afirmación en la ICD-10 (y el DSM) es proporcionar múltiples diagnósticos concomitantes en tales casos.

Las principales fortalezas de este estudio son la inclusión de las preguntas de la encuesta específicamente enfocadas en el uso

de la clasificación más que solo en actitudes sobre la utilización, y su muestra diversa, que incluyó profesionales clínicos de una amplia gama de ubicaciones geográficas, idiomas y niveles de ingreso de país. Todos los participantes eran profesionales que indicaron que acostumbraban asignar diagnósticos en la práctica clínica.

La principal limitación de la encuesta es que la muestra no es representativa de toda la población de profesionales de la salud mental por lo que respecta a su nivel de interés en el diagnóstico y su clasificación, dado que los miembros de la GCPN se incorporaron a la red específicamente para participar en estudios de la clasificación diagnóstica y por tanto tenían más probabilidades de interesarse más en cuestiones de diagnóstico y clasificación y ser más eficientes en el empleo de los sistemas de clasificación que el profesional clínico promedio. En consecuencia, la frecuencia relativamente alta del análisis sistemático de las vías o criterios diagnósticos para determinar si se aplican a casos individuales puede no generalizarse a una población de profesionales clínicos con una gama más amplia de niveles de interés en el diagnóstico y la clasificación. Sin embargo, cabe hacer notar que este problema de generalización es inherente a todas las encuestas, aun las que seleccionan de manera aleatoria a los participantes, pues las tasas de respuesta son tradicionalmente bajas, y las personas que aceptan participar son las más interesadas en el tema abordado por la encuesta.

Asimismo, algunas respuestas en la presente encuesta pueden haber estado sujetas a un sesgo de conveniencia social, pues los profesionales clínicos habrían deseado presentar su práctica diagnóstica en la mejor luz posible.

CONCLUSIONES

Si fuera el caso, como lo señala el sentido común, de que el uso de las clasificaciones de la ICD y el DSM por los profesionales clínicos en gran parte está confinado a designaciones y códigos diagnósticos, entonces los esfuerzos actuales para mejorar la utilidad clínica de las guías diagnósticas de la ICD y los criterios diagnósticos del DSM tendría una repercusión limitada en el ejercicio clínico. Aunque la muestra de miembros de la GCPN en la encuesta probablemente fue autoseleccionada para utilizar las guías o los criterios diagnósticos con más frecuencia que el profesional clínico promedio, los resultados de esta encuesta indican que los profesionales clínicos utilizan las guías y criterios diagnósticos en la práctica clínica habitual y que las iniciativas para revisarlos y actualizarlos probablemente tiene una repercusión en tal práctica.

Dadas las limitaciones en el uso de la metodología de auto-notificación para analizar la conducta actual, sería útil emplear metodologías adicionales en el futuro^{2,3}, como la observación directa del uso de la clasificación por los profesionales clínicos en contextos clínicos. Tal investigación ayudaría no solo a mejorar los sistemas de clasificación, sino también a mejorar la función de la clasificación como la interfaz entre la práctica clínica y la información sobre la salud.

BIBLIOGRAFÍA

1. International Advisory Group for the Revision of ICD-10 Mental and Behavioural Disorders. A conceptual framework for the revision of the ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. *World Psychiatry* 2011;10:86-93.

2. First M, Pincus H, Levine J et al. Clinical utility as a criterion for revising psychiatric diagnoses. *Am J Psychiatry* 2004;161:946-54.
3. First MB, Bhat V, Adler D et al. How do clinicians actually use the DSM in clinical practice and why we need to know more. *J Nerv Ment Dis* 2014;202:841-4.
4. Reed GM, Correia JM, Esparza P et al. The WPA-WHO global survey of psychiatrists' attitudes towards mental disorders classification. *World Psychiatry* 2011;10:118-31.
5. Evans SC, Reed GM, Roberts MC et al. Psychologists' perspectives on the diagnostic classification of mental disorders: results from the WHO-IUPsyS Global Survey. *Int J Psychology* 2013;48:177-93.
6. Maj M. The media campaign on the DSM-5: recurring comments and lessons for the future of diagnosis in psychiatric practice. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2015;24:197-202.
7. Jampala V, Sierles F, Taylor M. Consumers' views of DSM-III: attitudes and practices of U.S. psychiatrists and 1984 graduating psychiatric residents. *Am J Psychiatry* 1986;143:148-53.
8. Jampala V, Sierles F, Taylor M. The use of DSM-III in the United States: a case of not going by the book. *Compr Psychiatry* 1988;29:39-47.
9. Mezzich JE. International surveys on the use of ICD-10 and related diagnostic systems. *Psychopathology* 2002;35:72-5.
10. Someya T, Takahashi M, Takahashi S. Is DSM widely accepted by Japanese clinicians? *Psychiatry Clin Neurosci* 2001;55:437-50.
11. Zimmerman M, Jampala VC, Sierles FS et al. DSM-III and DSM-III-R: what are American psychiatrists using and why? *Compr Psychiatry* 1993;34:365-74.
12. Mellsop GW, Dutu G, Robinson G. New Zealand psychiatrists views on global features of ICD-10 and DSM-IV. *Aust N Z J Psychiatry* 2007;41:157-65.
13. Mellsop GW, Banzato C, Shinfuku N et al. An international study of the views of psychiatrists on present and preferred characteristics of classifications of psychiatric disorders. *Int J Ment Health* 2007;36:17-25.
14. Suzuki Y, Takahashi T, Nagamine M et al. Comparison of psychiatrists' views on classification of mental disorders in four East Asian countries/areas. *Asian J Psychiatry* 2010;3:20-5.
15. Setterberg SR, Ernst M, Rao U et al. Child psychiatrists' views of DSM-III-R: a survey of usage and opinions. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991;30:652-8.
16. Reed GM. Toward ICD-11: improving the clinical utility of WHO's International Classification of Mental Disorders. *Prof Psychol Res Pr* 2010;41:457-64.
17. Reed GM, Rebello TJ, Pike KM et al. WHO's Global Clinical Practice Network for mental health. *Lancet Psychiatry* 2015;2:379-80.
18. Reed GM, First MB, Medina-Mora ME et al. Draft diagnostic guidelines for ICD-11 mental and behavioural disorders available for review and comment. *World Psychiatry* 2016;15:112-3.
19. Keeley JW, Reed GM, Roberts MC et al. Developing a science of clinical utility in diagnostic classification systems: field study strategies for ICD-11 Mental and Behavioural Disorders. *Am Psychol* 2016;71:3-16.
20. First MB, Reed GM, Hyman SE et al. The development of the ICD-11 Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines for Mental and Behavioural Disorders. *World Psychiatry* 2015;14:82-90.
21. World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. Geneva: World Health Organization, 1992.
22. World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders - Diagnostic Criteria for Research. Geneva: World Health Organization, 1993.
23. World Health Organization. ICD-10 Version: 2016 Chapter V Mental and Behavioural Disorders. <http://apps.who.int/classifications/icd10>.
24. World Health Organization. Mental Health Atlas. Geneva: World Health Organization, 2014.
25. Widiger T, Clark LA. Towards DSM-IV and the classification of psychopathology. *Psychol Bull* 2000;126:946-63.
26. Jablensky A. Psychiatric classification: validity and utility. *World Psychiatry* 2016;15:26-31.

DOI:10.1002/wps.20525

Falta de evidencia a favor de intervenciones preventivas específicas en la psicosis: network metanálisis

CATHY DAVIES¹, ANDREA CIPRIANI², JOHN P.A. IOANNIDIS³⁻⁷ JOAQUIM RADUA^{1,8,9}, DANIEL STAHL¹⁰,
UMBERTO PROVENZANI^{1,11} PHILIP MCGUIRE^{12,13}, PAOLO FUSAR-POLI^{1,11,13,14}

¹Early Psychosis: Interventions & Clinical detection (EPIC) Lab, Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK; ²Department of Psychiatry, University of Oxford, and Oxford Health NHS Foundation Trust, Oxford, UK; ³Department of Medicine, Stanford Prevention Research Center, Stanford, CA, USA; ⁴Department of Health Research and Policy, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA; ⁵Department of Biomedical Data Science, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA; ⁶Meta-Research Innovation Center at Stanford, Stanford University, Stanford, CA, USA; ⁷Department of Statistics, Stanford University School of Humanities and Sciences, Stanford, CA, USA; ⁸RDMAG Germanes Hospitalàries, CIBERSAM, Sant Boi de Llobregat, Spain; ⁹Department of Clinical Neuroscience, Centre for Psychiatry Research, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; ¹⁰Biostatistics Department, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK; ¹¹Department of Brain and Behavioral Sciences, University of Pavia, Pavia, Italy; ¹²Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK; ¹³National Institute for Health Research (NIHR) Maudsley Biomedical Research Centre, London, UK; ¹⁴OASIS Service, South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK.

Prevenir la psicosis en pacientes con alto riesgo clínico puede ser un camino promisorio para el alivio preventivo de los desenlaces del trastorno psiquiátrico más grave. Sin embargo, aún no se dispone de información sobre el desempeño de cada intervención preventiva en comparación con otras opciones de tratamiento disponibles en la actualidad. El propósito del presente estudio fue cuantificar la congruencia y la magnitud de los efectos de intervenciones preventivas específicas para la psicosis, comparando diferentes tratamientos en un network metanálisis. Se realizó una búsqueda en PsycINFO, Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials y literatura gris o no publicada hasta el 18 de julio de 2017, para identificar estudios aleatorizados controlados realizados en individuos con alto riesgo clínico de psicosis, comparando diferentes tipos de intervención y que notificaban la transición a la psicosis. Dos revisores de manera independiente extrajeron los datos. Éstos fueron sintetizados utilizando network metanálisis. El criterio principal de valoración fue la transición a la psicosis en diferentes lapsos de seguimiento y el criterio secundario de valoración fue la aceptabilidad del tratamiento (deserción debida a cualquier causa). Se comunicaron magnitudes de efecto como cocientes de probabilidades (odds ratios –OR–) e intervalos de confianza (IC) del 95%. En 16 estudios (2.035 pacientes, 57% hombres, media de edad 20,1 años) se informó sobre el riesgo de transición. Los tratamientos evaluados fueron intervenciones basadas en necesidades (NBI); omega-3 + NBI; ziprasidona + NBI; olanzapina + NBI; aripiprazol + NBI; intervenciones psicológicas integradas; terapia familiar + NBI; D-serina + NBI, terapia cognitiva conductual, protocolo de French & Morrison (CBT-F) + NBI; CBT-F + risperidona + NBI; y terapia cognitiva conductual, protocolo de van der Gaag (CBT-V) + CBT-F + NBI. El network metanálisis no mostró datos de eficacia significativamente superior de cualquier intervención con respecto a las otras a los 6 y 12 meses (se contó con datos insuficientes después de 12 meses). Asimismo, no hubo evidencia de diferencias de la intervención en cuanto a aceptabilidad en algún lapso de seguimiento. Las pruebas de inconsistencias fueron no significativas y los análisis de sensibilidad con control para diferentes grupos de intervenciones y sesgos no afectaron materialmente la interpretación de los resultados. En resumen, este estudio indica que, hasta la fecha, no hay evidencia de que alguna intervención específica sea especialmente eficaz en relación con las otras para prevenir la transición a la psicosis. Se necesita más investigación experimental.

Palabras clave: Psicosis, riesgo, prevención, intervenciones basadas en necesidades, psicoterapia cognitiva conductual, antipsicóticos, omega-3, intervenciones psicológicas integradas, terapia de familia, network metanálisis, guías clínicas

(World Psychiatry 2018;17:196-209)

Individuos con alto riesgo clínico de psicosis (CHR-P)¹ presentan síntomas psicóticos atenuados, alteraciones del funcionamiento social, emocional y cognitivo² y conducta de búsqueda de ayuda³. Tienen un riesgo aproximado del 20% de desarrollar psicosis (pero no algún otro trastorno no psicótico^{4,5}) en un periodo de dos años⁶.

La prevención primaria indicada en individuos con CHR-P tiene el potencial singular de modificar el curso del trastorno⁷ y mejorar los desenlaces clínicos⁸. Las guías clínicas internacionales actuales –como las del National Institute of Health and Care Excellence (NICE) y la European Psychiatric Association (EPA) – recomiendan que a los individuos con CHR-P se les ofrezca principalmente psicoterapia cognitiva conductual (CBT) con o sin intervenciones de familia^{9,10}. Sin embargo, aunque el tratamiento profiláctico con antipsicóticos está del todo prohibido por las guías de NICE⁹, la EPA permite su empleo en caso de síntomas graves y progresivos¹⁰.

La evidencia que respalda estas recomendaciones parcialmente contradictorias no está muy clara¹¹, pese a que hasta el momento se han publicado varios metanálisis por pares^{10,12-18}. Por ejemplo, en los metanálisis iniciales se concluyó que no se

podían hacer recomendaciones fiables con respecto a intervenciones específicas, pues los estudios eran demasiado heterogéneos¹², con eficacia equivalente en diferentes tratamientos¹⁶ o ningún efecto siquiera¹⁷. En el metanálisis más reciente se concluyó que tanto la CBT como los antipsicóticos son eficaces¹³. Los otros metanálisis se vieron afectados por errores¹⁹ o limitaciones metodológicas, como el uso de magnitudes de efecto globales calculadas en intervenciones heterogéneas de interpretabilidad clínica cuestionable^{10,12,18}, inclusión de pacientes no evaluados con instrumentos de CHR-P estándar (por ejemplo, con trastornos esquizotípicos²⁰)^{12,13,15,18}, inclusión de estudios no aleatorizados y no controlados¹⁰, combinación de variables dependientes de tiempo²¹ en el mismo grupo (por ejemplo, 6 y 12 meses¹⁸) o ninguna estratificación de tiempo siquiera¹³, o enfoques metanalíticos deficientes¹³. Los metanálisis han adquirido una influencia importante en la práctica y guías clínicas²², de manera que pueden ser muy perjudiciales si no tienen calidad óptima.

Otro problema es que los estudios incluidos implicaron diversas intervenciones específicas¹², que se agruparon de manera inconsistente en comparaciones en pares. Por ejemplo, aunque CBT es un término global para una gran cantidad de estrategias

heterogéneas²³, diferentes protocolos de CBT se han aglutinado y aún no está clara la eficacia específica de cada elemento definitorio o protocolo específico²⁴.

El objetivo de este network metanálisis (NMA) fue resumir la evidencia disponible sobre la eficacia específica de diferentes intervenciones preventivas en individuos con CHR-P. El NMA ofrece ventajas adicionales con respecto a los análisis en pares estándar, por cuanto se puede estimar y jerarquizar la eficacia comparativa de intervenciones específicas, incluso cuando nunca se han comparado dos tratamientos frente a frente de manera directa²⁵. Además, puesto que el NMA puede mejorar la precisión de las estimaciones al permitir la integración de estimaciones de efecto de tratamiento directo e indirecto²⁶, la Organización Mundial de la Salud lo recomienda más que los metanálisis en par como base para las guías clínicas²⁷. Por tanto, se ha de considerar el NMA el más alto nivel de evidencia en las guías de tratamiento de CHR-P.

MÉTODOS

El protocolo para este estudio se registró en PROSPERO (CRD42017069550). El estudio se realizó de acuerdo con la declaración PRISMA²⁹.

Intervenciones incluidas

Incluimos todos los estudios aleatorizados controlados (RCT) de intervenciones farmacológicas o no farmacológicas para individuos con CHR-P. Nos interesaban a priori las siguientes intervenciones no farmacológicas: CBT (diversos protocolos), psicoeducación, psicoterapia familiar, psicoterapia de apoyo, intervenciones basadas en necesidades (NBI) y psicoterapias integradas. También nos interesaban las siguientes intervenciones farmacológicas: antipsicóticos (olanzapina, risperidona, ziprasidona, aripiprazol) y farmacoterapias nuevas/experimentales (ácidos grasos omega-3 y D-serina). Como se indicó en el protocolo, también se consideraron las intervenciones adicionales emergentes de la búsqueda de la literatura (por ejemplo, glicina y rehabilitación cognitiva).

Es esencial definir los tipos exactos de intervenciones para reducir la heterogeneidad y producir resultados informativos rigurosos que tengan significancia clínica directa. Por consiguiente, tomamos primero cada estudio e identificamos cuidadosamente los componentes del tratamiento que caracterizaban cada intervención específica, según se detallan adelante.

Intervenciones basadas en necesidades (NBI)

Puesto que los pacientes con CHR-P reclutados en estudios clínicos son adolescentes que buscan ayuda y adultos jóvenes que tienen acceso a servicios clínicos, aleatorizarlos a ningún tratamiento no se considera una opción aceptable o ética³⁰. Definir “tratamiento habitual” en estas muestras también es difícil, pues el tratamiento no está estandarizado y depende en gran parte de las configuraciones de servicios locales y la disponibilidad de medidas con capacidades específicas.

Por tanto, utilizamos la definición más establecida y original del NBI utilizada por los fundadores del paradigma de CHR-P, que se enfocan en los síntomas iniciales y los problemas ya manifiestos³¹. De acuerdo con esta definición³², las NBI pueden

incluir cualquiera de los siguientes componentes: a) psicoterapia de apoyo principalmente enfocada en cuestiones pertinentes como relación social y problemas vocacionales o de familia; b) coordinación de casos, proporcionando asistencia psicosocial con alojamiento, educación o empleo; c) psicoeducación breve y apoyo a la familia; d) medicación diferente a los antipsicóticos; y e) vigilancia clínica y manejo de la crisis^{31,33}.

Protocolo de psicoterapia cognitiva conductual de French & Morrison (CBT-F)

El protocolo CBT-F³⁴ está basado en los principios desarrollados por Beck³⁵. La intervención es impulsada por la formulación, enfocada en el problema y limitada en tiempo, seleccionándose estrategias manualizadas con base en el problema priorizado del paciente. Los componentes clave son fortalecer la participación, establecer y formular metas en colaboración, normalizar experiencias, evaluar enfoques y creencias centrales y experimentos conductuales^{34,36}.

Protocolo de psicoterapia cognitiva conductual de van der Gaag (CBT-V)

El protocolo ideado por van der Gaag et al³⁷ esencialmente incluye el protocolo de French & Morrison³⁴, pero con dos componentes adicionales. Estos consisten en psicoeducación acerca de la supersensibilidad del sistema dopaminérgico y experimentos en aleccionamiento/conductuales sobre los sesgos cognitivos que pueden contribuir a la paranoia³⁸. Otros objetivos conductuales consisten en mantener la asistencia a la escuela y al trabajo, mejorar las relaciones sociales y reducir el uso de cannabis³⁷.

Protocolo de intervenciones psicológicas integradas (IPI) de Bechdolf

El protocolo ideado por Bechdolf et al³⁹ contiene una serie de componentes, entre ellos CBT-F³⁴ individual, capacitación manualizada en habilidades sociales de grupo, rehabilitación cognitiva computarizada para abordar las deficiencias cognitivas y de percepción y sesiones de grupo multifamilia psicoeducativas manualizadas^{39,40}.

Protocolo de psicoterapia enfocada en la familia de Miklowitz (FFT)

Un protocolo de terapia enfocada en la familia (FFT) inicialmente ideado para quienes tienen trastorno bipolar o riesgo del mismo fue adaptado por Miklowitz et al⁴¹ para la población con CHR-P. Los componentes clave comprenden psicoeducación y desarrollo de un plan de prevención con el paciente y la familia, sesiones en las que el paciente y la familia practican habilidades para comprender mejor la comunicación, y sesiones enfocadas en mejorar las habilidades para resolver problemas⁴¹.

Intervenciones farmacológicas

Las intervenciones farmacológicas consistieron en medicamentos actualmente autorizados, farmacoterapias nuevas o experimentales y suplementos nutricionales.

Placebo

La designación placebo se reservó para las píldoras de placebo administradas como condiciones de control farmacológico. Los placebos coincidían con la intervención farmacológica activa en cuanto a aspecto, pero sin el componente farmacológico de interés.

Nodos para el network metanálisis

Las intervenciones específicas antes señaladas se combinaron en “nodos” para el network metanálisis. Se definieron los nodos por la combinación lineal de cualquiera de las intervenciones específicas antes señaladas. Cada tratamiento farmacológico individual fue asignado a su propio nodo. Según se indicó en el protocolo, diferentes dosis del mismo fármaco o molécula se clasificaron bajo el mismo nodo. El placebo al principio se consideró como un nodo diferente de las NBI. Sin embargo, en congruencia con el protocolo, los análisis de sensibilidad investigaron el efecto de alternar agrupamientos de nodos (véase análisis estadísticos).

Estrategia de búsqueda y criterios de selección

Llevamos a cabo una búsqueda de múltiples pasos en la literatura utilizando las siguientes palabras clave: (riesgo O prodromico O pródromo* O riesgo ultraelevado O riesgo clínico alto O riesgo alto O riesgo genético alto O en estado de riesgo mental O riesgo de progresión O progresión al nivel episodio O prodromicamente sintomático O síntomas básicos) Y (psicosis) Y (RCT O estudio aleatorizado controlado O estudio placebo controlado O estudio).

Primeramente se llevaron a cabo búsquedas sistemáticas en las bases de datos de Web of Science (que incluye Web of Science Core Collection, BIOSIS Citation Index, KCI - Korean Journal Database, MEDLINE, Russian Science Citation Index y SciELO Citation Index), Cochrane Central Register of Controlled Trials y Ovid/PsychINFO, hasta el 18 de julio de 2017, sin restricciones de lenguaje o fecha de publicación.

En segundo lugar utilizamos Scopus/Web of Science para buscar las listas de referencia de artículos identificados y análisis sistemáticos y metanálisis previamente realizados. Efectuamos una búsqueda manual de datos publicados y no publicados en procedimientos de conferencia relevantes, registros de estudio y organismos que autorizan fármacos. Además, establecimos contacto con los autores de estudios para obtener datos suplementarios y buscamos en la base de datos OpenGrey en busca de literatura gris.

Luego se evaluaron los resúmenes identificados mediante este proceso y se recuperaron los artículos de texto completo para una inspección adicional tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión (como se detalla a priori en el protocolo). La búsqueda de literatura, la selección de estudios y la extracción de datos fueron realizadas por dos autores (CD, UP) de manera independiente. Durante todas las etapas, en caso de desacuerdo, se llegó a un consenso a través del debate con un tercer autor (PFP).

Los estudios fueron elegibles para inclusión cuando cumplían los siguientes criterios: a) artículos originales, resúmenes

o estudios experimentales; b) RCT (incluyendo estudios aleatorizados en grupo, pero excluyendo estudios de cruzamiento); c) diseñados como enmascarados (sea enmascaramiento simple o doble); d) realizados en individuos con CHR-P según se estableció mediante evaluaciones validadas, es decir, Evaluación Exhaustiva de Estados Mentales en Riesgo (CAARMS)⁴², Entrevista Estructurada para Síndromes de Riesgo de Psicosis (SIPS)^{43,44}, Escala de Síndromes Positivos y Negativos (PANSS)⁴⁵, Escala de Evaluación Psiquiátrica Breve (BPRS)⁴⁶, o Inventario de Reconocimiento Temprano (ERiraos)⁴⁷; e) comparación de intervenciones preventivas específicas según se definió antes; y f) tamaño de muestra de 10 o más⁴⁸.

Los criterios de exclusión fueron: a) datos de análisis/no originales; b) estudios que carecían de al menos dos grupos comparados; c) estudios de psicosis de primer episodio u otros grupos sin CHR-P; d) falta de datos necesarios para el cálculo metanalítico de la variable primaria (transición) (se contactó a los autores y se les pidió que proporcionaran datos sumarios); e) falta de aleatorización adecuada (cuasi aleatorización, en estudios naturalistas observacionales); f) tamaños de muestras < 10; y g) artículos que presentaban datos superpuestos o redundantes (para una variable específica en el mismo lapso de seguimiento). En concreto, en el caso de muestras imbricadas, utilizamos la más extensa. No se excluyeron estudios que se idearon como enmascarados pero que no pudieron mantener el enmascaramiento durante el seguimiento (por ejemplo, para las intervenciones psicológicas).

Variables y extracción de datos

El criterio principal de valoración fue la transición a la psicosis. Debido al efecto variable del tiempo sobre el riesgo de transición^{6,21}, estratificamos las variables y los análisis en periodos de seguimiento de 6 y 12 meses. Los tamaños de las muestras se basaron en los números aleatorizados a cada grupo, para evitar la inflación artificial del riesgo de transición^{6,49}. Los participantes que desertaron de estudios individuales después de la aleatorización se clasificaron como no transiciones^{6,10,14,50}.

Cuando en los estudios no se reportaron datos suficientes para extraer la variable primaria, contactamos a los autores relevantes. En caso de falta de respuesta o cuando los estudios presentaron datos de manera gráfica, se extrajeron digitalmente los datos numéricos de los gráficos de Kaplan-Meier utilizando un procedimiento previamente validado^{51,52}, según se definió en el protocolo.

La variable secundaria fue la aceptabilidad de las intervenciones (suspensión debida a cualquier causa), indexada como el número de participantes que desertaron de cada grupo por cualquier motivo después de la aleatorización, sobre el número aleatorizado^{53,55}.

Además, extrajimos la siguiente información para cada estudio: primer autor y año de publicación, país, tipos de variables, intervención y descripciones de control, diseño de estudio, evaluación de la calidad (véase adelante), periodo de intervención y duración de seguimiento, detalles de grupo de estudio (tamaño de muestra, media de edad, porcentaje masculino) y herramientas diagnósticas utilizadas para el diagnóstico de CHR-P y para determinar la transición a la psicosis.

Calidad de la evidencia

Riesgo de sesgo

Se utilizó la herramienta de Riesgo de Sesgo de Cochrane⁵⁶ para evaluar y clasificar el riesgo de sesgo en cada uno de los estudios incluidos, según criterios definidos a priori. Se estableció un criterio con respecto a si cada estudio tenía un riesgo de sesgo alto, bajo o no claro en cada uno de los siguientes seis dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de asignación, enmascaramiento de pacientes y personal del estudio, enmascaramiento de evaluaciones de variables, datos de variables incompletos y notificación selectiva de las variables.

El riesgo general de sesgo se clasificó como bajo si ninguno de los dominios antes señalados se evaluó como de alto riesgo y tres o menos se evaluaron como de riesgo no claro. Se clasificó como moderado si se evaluó como alto riesgo un dominio, o ninguno se evaluó como riesgo elevado pero cuatro o más se evaluaron como riesgo no claro. Todos los demás estudios se clasificaron bajo la categoría de alto riesgo de sesgo⁵⁷.

Para representar la calidad de la evidencia relacionada con las comparaciones en el network metanálisis, utilizamos bordes de color en los gráficos, según se recomienda⁵⁸.

GRADE

Evaluamos la certeza de la evidencia que contribuye a estimaciones de la variable primaria utilizando el modelo GRADE (Gradación de Valoración, Desarrollo y Evaluación de las Recomendaciones)⁵⁹. El método GRADE caracteriza la calidad de un conjunto de evidencias sobre la base de tres factores: limitaciones de estudio, imprecisión, heterogeneidad, incongruencia, calidad de indirecto y sesgo de publicación⁵⁹.

Tabulamos los hallazgos para los seis factores antes señalados a fin de ayudar en el proceso de toma de decisiones para bajar de categoría la evidencia. Si uno de los factores estuvo presente para una comparación, entonces la evaluación de la confianza en general para esta comparación se consideró para bajarla de categoría uno o dos niveles (según fuese apropiado). Cada comparación comenzó como alta calidad/confianza (según se basó en los RCT) y se bajó de categoría a moderada, baja o muy baja, dependiendo de la presencia, gravedad y efecto potencial de los factores antes mencionados. Estos representaron los criterios finales sobre la certeza de la evidencia^{59,60}.

Análisis estadístico

Se llevaron a cabo NMA frecuentistas para transición y variables de aceptabilidad utilizando el paquete network en el programa STATA (versión SE 14.2; StataCorp). En primer lugar, se construyó un gráfico para cada variable⁶¹ a fin de asegurar que los nodos estuviesen suficientemente conectados⁵⁸. Luego realizamos un NMA que asumía consistencia y una heterogeneidad común en todas las comparaciones. Esto nos permitió tener un solo efecto de tratamiento sumario (cociente de probabilidades, OR) para toda posible comparación en par de tratamientos, la cual toma en cuenta toda la evidencia derivada de los estudios, incluyendo tanto comparaciones directas como indirectas. Las correlaciones en las magnitudes de efecto inducidas por estudios

de múltiples grupos⁶² fueron tomadas en cuenta^{58,63}. Los OR relativos resultantes con intervalos de confianza (IC) del 95% para cada par de tratamientos se notificaron en tablas clasificatorias⁶⁴.

Luego se jerarquizaron las intervenciones según la superficie bajo la curva de jerarquización acumulada (SUCRA) la cual toma en cuenta la ubicación lo mismo que la varianza de todos los efectos de tratamiento relativo⁶⁵. SUCRA es una presentación numérica de la jerarquización general y proporciona un solo número (de 0 a 100%) relacionado con cada intervención⁶⁶. Cuanto más alto es el valor de SUCRA, y más cercano al 100%, tanto mayor es la probabilidad de que una intervención esté en la jerarquía máxima y viceversa⁶⁶. Los métodos de jerarquización en grupo^{58,65} —utilizando los valores de transición y aceptabilidad de SUCRA— se utilizaron para ordenar los tratamientos en las tablas clasificatorias, en congruencia con guía reciente que exige la interpretación de SUCRA únicamente en el contexto de incertidumbre de los NMA, más que su valor nominal⁶⁶. La significancia estadística se estableció en una $p < 0,05$.

Evaluamos la suposición de la congruencia calculando, para cada circuito cerrado, un factor de incongruencia (diferencias entre la evidencia directa e indirecta) junto con los IC del 95% y los valores de p asociados. Registramos los resultados en gráficos como el cociente de OR (ROR) y los IC del 95% para cada circuito⁶⁴. Se definió la incongruencia como el desacuerdo entre la evidencia indirecta y directa de manera que los IC del 95% para los ROR excluían 1.

Dada la baja potencia del método específico de circuito y su enfoque en la incongruencia local (entre la evidencia directa e indirecta) también evaluamos un modelo completo de diseño por tratamiento⁶² para la variable primaria, a fin de evaluar la incongruencia a un nivel más global, incluyendo entre estudios con diferentes diseños (por ejemplo, dos grupos frente a múltiples grupos). Se aplicó una NMA bajo el modelo de incongruencia y se utilizó una prueba de χ^2 para inferir sobre la significancia estadística de todas las posibles incongruencias en la red⁶⁷.

Se analizó la premisa de transitividad evaluando las distribuciones de posibles modificadores de efecto para cada comparación en la red, incluyendo porcentaje de hombres⁶⁸, edad⁶⁹, porcentaje expuesto a medicación antipsicótica al inicio⁷⁰, tipo de enmascaramiento y año de publicación⁶. Se evaluó la existencia de efectos de estudio pequeño mediante la inspección visual de los gráficos en embudo ajustados a la comparación⁵⁹.

Para evaluar el efecto de la calidad del estudio y nuestros procedimientos de análisis de datos, llevamos a cabo análisis de sensibilidad para la variable primaria restringida a: a) estudios con bajo riesgo de sesgo para el enmascaramiento de las evaluaciones de variable; b) estudios cuyos datos no se extrajeron de manera digital (por ejemplo, gráficos de Kaplan-Meier); y c) datos publicados únicamente. También repetimos los análisis después de aplicar el agrupamiento alternado de los siguientes nodos: a) combinando NBI y placebo; b) combinando diferentes protocolos de CBT; c) combinando diferentes tipos de moléculas de antipsicótico, y d) separando los diferentes componentes de NBI (es decir, tratamiento de apoyo frente a vigilancia clínica frente a otros). Por último, se planearon meta-regresiones en red en el caso de heterogeneidad sustancial y por lo menos diez estudios⁷¹ para evaluar el efecto de diferentes instrumentos/criterios diagnósticos para CHR-P.

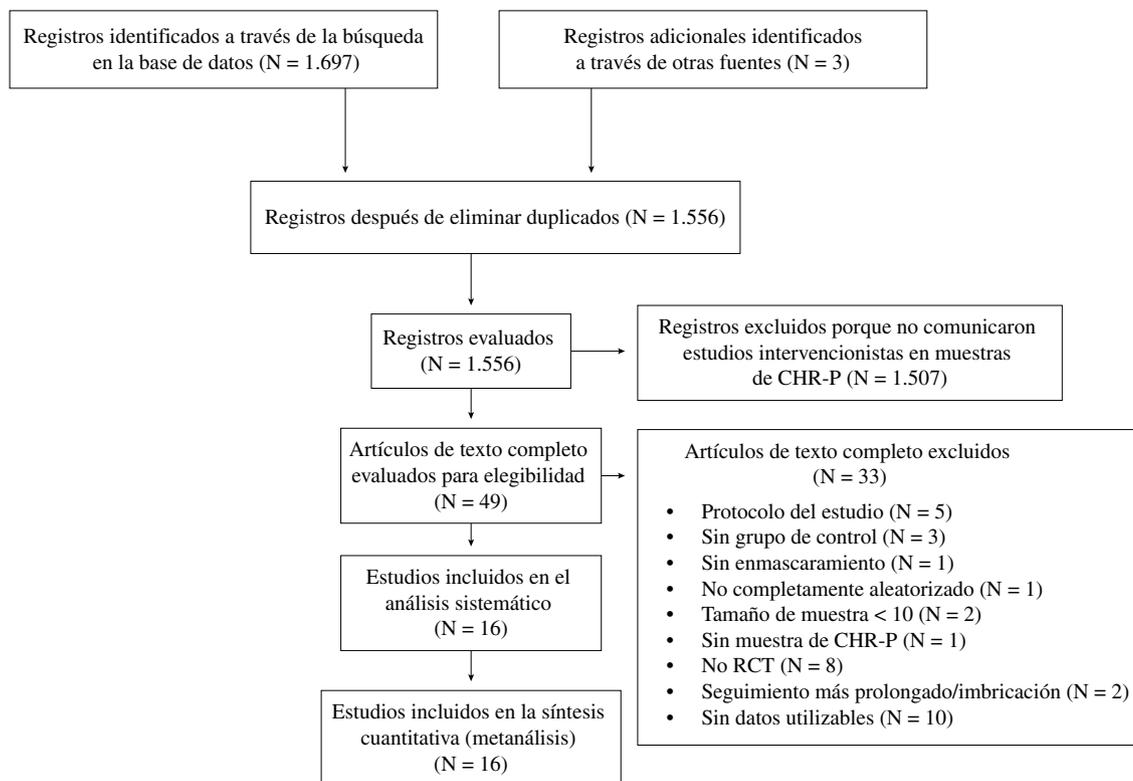


Figura 1. Organigrama PRISMA del proceso de selección de estudios. CHR-P, riesgo clínico elevado para psicosis, RCT, estudio aleatorizado controlado.

RESULTADOS

Características de los estudios incluidos

Se encontraron 1.556 referencias en la búsqueda de literatura, la mayor parte de las cuales no notificaban RCT en individuos con CHR-P; se evaluaron completamente 49 para los criterios de inclusión y exclusión, lo que dio lugar a una muestra final de 16 estudios (Figura 1). Hubo solo cinco, cuatro, dos y tres estudios que informaron datos para 18, 24, 36 y > 36 meses como lapsos de seguimiento, respectivamente, y por tanto, todos los resultados comunicados a partir de aquí son para 6 y 12 meses.

Los 16 estudios utilizados en el análisis de la variable primaria contribuyeron datos sobre 2.035 pacientes, con una media de edad de $20,1 \pm 2,8$ años, y 57% eran del género masculino (Tabla 1). La media del tamaño de la muestra fue 127 (rango 44 - 304). Se llevaron a cabo seis estudios en Norteamérica, seis en Europa, tres en Australia y uno fue multinacional. Dos estudios tenían tres grupos y el resto eran estudios de dos grupos. Dos estudios tenían una duración de tratamiento de < 6 meses, 10 de seis meses y cuatro de 12 meses. De los 14 estudios con información disponible sobre patrocinio/financiación, tres^{31,75,81,82} reconocieron apoyos económicos de compañías farmacéuticas. Las CAARMS y las SIPS fueron los instrumentos diagnósticos de CHR-P más frecuentes⁴⁴ (seis y siete estudios, respectivamente).

Para el análisis de seis meses del criterio principal de valoración, estos 16 estudios proporcionaron datos sobre 20 comparaciones directas entre 11 diferentes nodos de tratamiento (Figura 2). Tres estudios proporcionaron datos de seguimiento solo para

el análisis de 6 meses, y por tanto el análisis de 12 meses consistió en 13 estudios ($N = 1.811$), proporcionando datos sobre 17 comparaciones directas entre ocho nodos de tratamiento diferentes (Figura 2). Los gráficos para la variable de aceptabilidad fueron los mismos a los 12 meses y similares a los 6 meses (faltaron intervenciones psicológicas integradas).

Criterio principal de valoración: transición

Los resultados de la NMA mostraron una falta de evidencia de eficacia claramente superior de tratamientos específicos para prevenir la transición, sin efectos significativos de alguna intervención sobre cualquiera de las otras en lapsos de seguimiento de 6 y 12 meses (Figuras 3 y 4).

Utilizando las NBI como comparación, los OR y los IC del 95% para cada tratamiento (todos los $OR < 1$ favorecen el tratamiento utilizado) a los 6 meses fueron: 0,06 (0,00 - 1,90) para las intervenciones psicológicas integradas; 0,17 (0,01 - 2,69) para el tratamiento enfocado en la familia + NBI; 0,22 (0,02 - 2,17) para CBT-F + CBT-V + NBI; 0,29 (0,03 - 2,57) para olanzapina + NBI; 0,21 (0,04 - 1,08) para CBT-F + risperidona + NBI; 0,52 (0,03 - 10,72) para ziprasidona + NBI; 0,56 (0,03 - 11,51) para D-serina + NBI; 0,64 (0,15 - 2,68) para omega-3 + NBI; 0,73 (0,27 - 2,01) para CBT-F + NBI; y 0,94 (0,15 - 5,73) para aripiprazol + NBI.

A los 12 meses, los OR contra el comparador de NBI fueron; 0,04 (0,00 - 1,06) para intervenciones psicológicas integradas; 0,15 (0,02 - 1,25) para olanzapina + NBI; 0,21 (0,03 - 1,60) para CBT-F + CBT-V + NBI; 0,43 (0,11 - 1,68) para CBT-F + risperidona + NBI; 0,58 (0,23 - 1,47) para CBT-F + NBI; 0,64

Tabla 1. Detalles de estudios incluidos

Estudio	Grupos del estudio (N)	Inclusión en red	Duración del tratamiento (meses)	Lapsos de seguimiento (meses)	% hombres	Media de edad	Criterios de CHR-P	Diseño de estudio	País	% de expuestos a antipsicóticos al inicio
Addington et al ³⁰	CBT-FINBI (27) NBI (24)	6, 12	6	6,12,18	71	20.9	SIPS	SB-RCT	Canadá	0
Amminger et al ³³	Omega-3 INBI (41) NBI (40)	6, 12	3	6,12,84	33	16.4	PANSS	DB-RCT	Austria	0
Bechdolf et al ³⁹	IP1 (63) NBI (65)	6, 12	12	6,12	63	26.0	ERITaos	SB-RCT	Alemania	0
Bechdolf et al ⁷²	NBI/ARI (96) NBI (55)	6, 12	12	6,12,18,24	66	24.4	SIPS/IBS	SB-RCT	Alemania	3,4
Cadenhead et al ⁷³	CBT-FINBI (129) Omega-3 INBI (65) NBI (62)	6, 12	6	6,12,18,24	56	18.8	SIPS	DB-RCT	EUA, Canadá	0
Kantrowitz et al ⁷⁴	D-serina +NBI (20) NBI (24)	6	4	4	66	19.4	SIPS	DB-RCT	EUA	11,4
McGlashan et al ⁷⁵	NBI/OLA (31) NBI (29)	6,12	6	12,24	65	17.7	SIPS	DB-RCT	EUA, Canadá	10
McGorry et al ³¹	CBT-FIRIS/INBI (31) NBI (28)	6,12	6	6,12,36-48	58	20.0	BPRS	SB-RCT	Australia	0
McGorry et al ⁷⁶	Omega-3 INBI (153) NBI (151)	6,12	6	6,12	46	19.2	CAARMS	DB-RCT	Multinacional	0
Miklowitz et al ⁴¹	FFT/INBI (66) NBI (63)	6	6	6	57	17.4	SIPS	SB-RCT	EUA, Canadá	20,9

Tabla 1. Detalles de estudios incluidos (*continuación*)

Estudio	Grupos del estudio (N)	Inclusión en red	Duración del tratamiento (meses)	Lapsos de seguimiento (meses)	% hombres	Media de edad	Criterios de CHR-P	Diseño de estudio	País	% de expuestos a antipsicóticos al inicio
Morrison et al ³⁶	CBT-FINBI (37) NBI (23)	6,12	6	6,12,36	69	22.0	CAARMS	SB-RCT		0
Morrison et al ⁷⁷	CBT-FINBI (144) NBI (144)	6,12	6	6,12,18,24	63	20.7	CAARMS	SB-RCT		0
Stain et al ⁷⁸	CBT-FINBI (30) NBI (27)	6,12	6	6,12	40	16.3	CAARMS	SB-RCT		0
Van der Gaag et al ³⁷	CBT-FICBT-VINBI (98) CBT-FINBI (103)	6,12	6	6,12,18,48	49	22.7	CAARMS	SB-RCT		1.5
Woods et al ⁷⁹ Woods ⁸⁰	NBI/ZIP (24) NBI (27)	6	6	6	64	22.3	SIPS	DB-RCT		0
Young et al ⁸¹	CBT-FINBI (44)	6,12	12	6,12	39	18.1	CAARMS	SB-RCT		0
McGorry et al ⁸²	CBT-FIRISINBI (43) NBI (28)									

CBT, terapia cognitiva conductual; CBT-F, protocolo de CBT de French & Morrison; NBI, intervenciones basadas en necesidades (incluyendo placebo); IPI, intervenciones psicológicas integradas; ARI, arripiprazol; OLA, olanzapina; RIS, risperidona; FFT, terapia enfocada en la familia; CBT-V, protocolo de CBT de van der Gaag; ZIP, ziprasidona; SIPS, Entrevista Estructurada para Síndromes de Riesgo de Psicosis; PANSS, Escala de Síndrome Positivo y Negativo; ERInraos, Inventario de Reconocimiento Temprano; BS, síntomas básicos; BPRS, Escala de Evaluación Psiquiátrica Breve; CAARMS, Evaluación Exhaustiva de Estados Mentales de Riesgo; SB-RCT, estudio controlado aleatorizado con enmascaramiento simple; DB-RCT, estudio aleatorizado controlado con enmascaramiento doble.

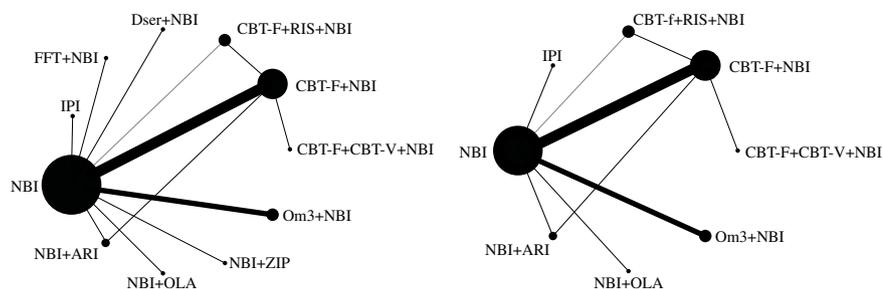


Figura 2. Gráficos de comparaciones directas en el network metanálisis para la variable de transición a los 6 (a la izquierda) y 12 meses (a la derecha). La amplitud de las líneas es proporcional al número de estudios que compararon cada par de tratamientos y el tamaño de cada nodo es proporcional al número de estudios que evaluaron el tratamiento específico. El color de las líneas representa el nivel de sesgo específico de comparación para el enmascaramiento de las evaluaciones de la variable en la mayoría de los estudios (negro = bajo riesgo, gris oscuro = riesgo no claro; gris claro = alto riesgo). NBI, intervenciones basadas en necesidades (incluido placebo); IPI, intervenciones psicológicas integradas; FFT, terapia enfocada en la familia; Dser, serina-D; CBT, terapia cognitiva conductual; CBT-F, protocolo de CBT de French & Morrison; CNT-V, protocolo de CBT de van der Gaag; RIS, risperidona; Om3, ácidos grasos omega-3; ZIP, ziprasidona, OLA, olanzapina, ARI, aripiprazol.

(0,18 - 2,26) para omega-3 + NBI; y 1,39 (0,26 - 7,28) para aripiprazol + NBI.

Aunque casi todas las intervenciones en los dos lapsos de seguimiento tuvieron estimaciones que las favorecían con respecto a las NBI, las diferencias no fueron mayores que las fortuitas, y los IC del 95% para las estimaciones de NMA a menudo fueron muy grandes, indicando una imprecisión sustancial. El orden de los grupos (basado en valores de SUCRA para la transición y aceptabilidad) a los 6 y 12 meses, se ilustra por el ordenamiento de los tratamientos en las Tablas 2 y 3.

No resultó evidente ninguna incongruencia estadísticamente significativa en algún lapso de seguimiento, y los IC de 95% para todos los ROR fueron compatibles con una incongruencia de cero (ROR = 1). Sin embargo, solo se contó con dos circuitos. Utilizando la prueba de interacción de diseño por tratamiento⁶², no encontramos evidencia de incongruencia significativa para las redes de 6 meses ($p = 0,90$) y de 12 meses ($p = 0,93$).

Solo dos estudios tuvieron un bajo riesgo global de sesgo^{33,79}, cinco tuvieron un riesgo no claro⁷²⁻⁷⁶ y nueve tuvieron alto riesgo^{30,31,36,37,39,41,77,78,81}. Los bordes (líneas) en la Figura 2 reflejan el riesgo de sesgo de Cochrane para el enmascaramiento de las evaluaciones de la variable, estimados al nivel del sesgo de la mayor parte de los estudios y ponderados de acuerdo con el número de estudios en cada comparación⁵⁸. La evaluación GRADE resaltó la confianza baja o muy baja en casi todas las estimaciones, lo cual se debió principalmente a limitaciones de estudios (altos riesgos de sesgo) e imprecisión.

El número de estudios que quedaron (a los 6 y 12 meses, respectivamente), después de excluir los que tenían riesgo de sesgo elevado o no claro para el enmascaramiento de las evaluaciones de la variable fueron 10 y 8; después de excluir aquellos cuyos datos se extrajeron digitalizando los gráficos de Kaplan-Meier fueron 13 y 12; después de excluir los estudios no publicados fueron 13 y 11. El modelo de NMA se ajustó en forma correspondiente y no se observaron diferencias en las conclusiones para cualquier OR en algún lapso de seguimiento.

Repetir los análisis que trataron NBI + placebo como nodo separado a NBI, o separar los diferentes componentes de NBI, no tuvo ningún efecto en las estimaciones de NMA, y por tanto utilizamos el NBI combinado + placebo en el análisis principal (Tabla 1, Figuras 2-4). Asimismo, la combinación de diferentes

protocolos de CBT o diferentes moléculas de antipsicótico en el mismo nodo no produjo resultados significativos. No hubo suficientes estudios para permitir análisis de meta-regresión rigurosos sobre el tipo de instrumentos de CHR-P. La inspección visual de los gráficos en embudo no reveló evidencia sustancial de efectos de estudio pequeño.

Variable secundaria: aceptabilidad

Se contó con datos de aceptabilidad para 14 de 16 estudios en seis meses ($N = 1.848$), y 12 de 13 estudios en 12 meses ($N = 1.752$). No hubo diferencias significativas en aceptabilidad entre alguna comparación de tratamiento a los 6 o 12 meses (Figuras 3 y 4). El ordenamiento de grupos SUCRA (para transición y aceptabilidad) se ilustra en esas figuras.

DISCUSIÓN

Este es el primer network metanálisis en que se explora la eficacia de intervenciones específicas para la prevención de la psicosis en individuos con CHR-P. Adoptando criterios de inclusión estrictos, se incluyó en los análisis un total de 16 RCT con 2.035 pacientes. No hubo suficientes estudios para analizar datos con un enfoque de NMA más allá de los seguimientos de 6 y 12 meses. Se establecieron dos redes a los 6 y 12 meses, incluyendo 11 y 8 nodos, respectivamente. Los network metanálisis no mostraron evidencia clara de eficacia superior de alguna intervención específica en algún lapso de seguimiento. Los resultados no se vieron afectados por sesgos, incongruencia o efectos de estudio pequeño.

El principal hallazgo del presente estudio es que hay una falta de evidencia a favor de intervenciones eficaces específicas para evitar la psicosis en individuos con CHR-P. Nuestros análisis se basaron en un protocolo detallado, el cual definió el tipo exacto de intervenciones y nodos a priori. Esto se realizó con el propósito de proporcionar resultados informativos rigurosos de importancia clínica directa. Por ejemplo, al parecer la desestructuración de la eficacia de diferentes tipos de CBT que se basan en diferentes protocolos⁸³ es necesaria para documentar guías clínicas precisas y basadas en evidencia para pacientes, profesionales clínicos y autoridades sanitarias. Nuestro NMA

IPI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0.39 (0.00 to 31.26)	FFT+NBI	0.58 (0.12 to 2.73)	0.20 (0.03 to 1.18)	0.86 (0.18 to 4.15)	0.38 (0.07 to 2.01)	0.69 (0.13 to 3.85)	0.59 (0.17 to 2.03)	0.67 (0.21 to 2.14)	0.84 (0.21 to 3.38)	-	-	0.59 (0.20 to 1.70)
0.29 (0.00 to 17.13)	0.74 (0.02 to 27.15)	CBT-F+ CBT-V+NBI	0.34 (0.05 to 2.09)	1.48 (0.32 to 6.85)	0.65 (0.12 to 3.56)	1.19 (0.21 to 6.82)	1.01 (0.28 to 3.65)	1.15 (0.41 to 3.21)	1.43 (0.37 to 5.60)	-	-	1.01 (0.33 to 3.08)
0.22 (0.00 to 12.43)	0.57 (0.02 to 19.56)	0.77 (0.03 to 17.86)	OLA+NBI	4.37 (0.69 to 27.70)	1.92 (0.28 to 13.20)	3.52 (0.49 to 25.15)	2.97 (0.62 to 14.36)	3.41 (0.76 to 15.42)	4.23 (0.77 to 23.21)	-	-	2.98 (0.71 to 12.54)
0.31 (0.01 to 13.33)	0.79 (0.03 to 20.17)	1.07 (0.07 to 15.83)	1.40 (0.09 to 21.37)	CBT-F+RIS+NBI	0.44 (0.08 to 2.48)	0.81 (0.14 to 4.74)	0.68 (0.18 to 2.56)	0.78 (0.25 to 2.45)	0.97 (0.23 to 4.05)	-	-	0.68 (0.21 to 2.17)
0.12 (0.00 to 11.54)	0.32 (0.01 to 19.30)	0.43 (0.01 to 18.69)	0.56 (0.01 to 23.08)	0.40 (0.01 to 12.41)	ZIP+NBI	1.83 (0.29 to 11.69)	1.55 (0.37 to 6.48)	1.77 (0.46 to 6.91)	2.20 (0.46 to 10.59)	-	-	1.55 (0.43 to 5.57)
0.12 (0.00 to 10.94)	0.30 (0.00 to 18.30)	0.40 (0.01 to 17.74)	0.52 (0.01 to 21.90)	0.38 (0.01 to 11.79)	0.94 (0.01 to 67.94)	D-serine+NBI	0.85 (0.19 to 3.74)	0.97 (0.24 to 4.00)	1.20 (0.24 to 6.09)	-	-	0.85 (0.22 to 3.24)
0.10 (0.00 to 3.98)	0.26 (0.01 to 5.94)	0.35 (0.02 to 5.11)	0.45 (0.03 to 6.17)	0.33 (0.04 to 2.93)	0.82 (0.03 to 23.12)	0.87 (0.03 to 24.80)	Om3+NBI	1.15 (0.52 to 2.51)	1.42 (0.47 to 4.33)	-	-	1.00 (0.53 to 1.90)
0.09 (0.00 to 3.02)	0.23 (0.01 to 4.38)	0.30 (0.04 to 2.34)	0.40 (0.04 to 4.39)	0.28 (0.05 to 1.66)	0.71 (0.03 to 17.27)	0.76 (0.03 to 18.53)	0.88 (0.15 to 5.04)	CBT-F+NBI	1.24 (0.50 to 3.06)	-	-	0.87 (0.55 to 1.37)
0.07 (0.00 to 3.19)	0.18 (0.01 to 4.89)	0.24 (0.02 to 3.56)	0.31 (0.02 to 5.26)	0.22 (0.02 to 2.38)	0.56 (0.02 to 18.82)	0.59 (0.02 to 20.18)	0.68 (0.07 to 6.84)	0.78 (0.13 to 4.64)	ARI+NBI	-	-	0.70 (0.28 to 1.74)
0.06 (0.00 to 1.90)	0.17 (0.01 to 2.69)	0.22 (0.02 to 2.17)	0.29 (0.03 to 2.57)	0.21 (0.04 to 1.08)	0.52 (0.03 to 10.72)	0.56 (0.03 to 11.51)	0.64 (0.15 to 2.68)	0.73 (0.27 to 2.01)	0.94 (0.15 to 5.73)	-	-	NBI

■ Comparación

■ Transición

■ Aceptabilidad

Figura 3. Magnitudes de efecto relativas para la transición a la psicosis y aceptabilidad (deserción por cualquier motivo) a los 6 meses, cocientes de probabilidades (IC 95%). Las comparaciones entre los tratamientos se han de leer de izquierda a derecha, y la estimación está en la celdilla en común entre el tratamiento que define la columna y el tratamiento que define la fila. Los tratamientos se informan en orden descendente (de arriba a la izquierda a abajo a la derecha) según la jerarquía del grupo para transición y aceptabilidad. En el caso de la transición, un OR de menos de 1 favorece el tratamiento definido en la columna. En el caso de la aceptabilidad, un OR de menos de 1 favorece el tratamiento definido en la fila. Todos los IC del 95% incluyen el OR de la hipótesis nula = 1. Los guiones (-) indican no disponibilidad de estimación en NMA. CBT, terapia cognitiva conductual; CBT-F, protocolo de CBT de French & Morrison; CBT-V, protocolo de CBT de van der Gaag; NBI, intervenciones basadas en necesidades (incluido placebo); RIS, risperidona; FFT, terapia enfocada en la familia; IPI, intervenciones psicológicas integradas; ARI, aripiprazol; OLA, olanzapina; ZIP, ziprasidona; Om3, ácidos grasos omega-3.

IPI	0.73 (0.15 to 3.48)	1.49 (0.34 to 6.54)	1.43 (0.35 to 5.89)	1.72 (0.55 to 5.43)	1.37 (0.41 to 4.54)	1.68 (0.57 to 4.91)	2.72 (0.75 to 9.83)
0.26 (0.01 to 12.94)	OLA + NBI	2.05 (0.45 to 9.45)	1.97 (0.46 to 8.52)	2.37 (0.71 to 7.94)	1.89 (0.54 to 6.63)	2.31 (0.74 to 7.20)	3.74 (0.98 to 14.29)
0.19 (0.00 to 9.17)	0.73 (0.04 to 13.83)	CBT-F + CBT-V + NBI	0.96 (0.26 to 3.51)	1.15 (0.45 to 2.93)	0.92 (0.30 to 2.86)	1.12 (0.41 to 3.11)	1.82 (0.57 to 5.84)
0.09 (0.00 to 3.23)	0.35 (0.03 to 4.35)	0.48 (0.05 to 5.03)	CBT-F + RIS + NBI	1.20 (0.49 to 2.95)	0.96 (0.33 to 2.74)	1.17 (0.47 to 2.93)	1.89 (0.62 to 5.76)
0.07 (0.00 to 2.06)	0.26 (0.03 to 2.60)	0.35 (0.06 to 2.20)	0.74 (0.17 to 3.22)	CBT-F + NBI	0.80 (0.42 to 1.52)	0.97 (0.65 to 1.47)	1.58 (0.78 to 3.18)
0.06 (0.00 to 2.07)	0.24 (0.02 to 2.74)	0.32 (0.03 to 3.52)	0.67 (0.10 to 4.24)	0.90 (0.19 to 4.28)	Om3 + NBI	1.22 (0.72 to 2.07)	1.98 (0.82 to 4.80)
0.04 (0.00 to 1.06)	0.15 (0.02 to 1.25)	0.21 (0.03 to 1.60)	0.43 (0.11 to 1.68)	0.58 (0.23 to 1.47)	0.64 (0.18 to 2.26)	NBI	1.62 (0.80 to 3.29)
0.03 (0.00 to 1.13)	0.11 (0.01 to 1.60)	0.15 (0.01 to 1.72)	0.31 (0.04 to 2.47)	0.42 (0.08 to 2.14)	0.46 (0.06 to 3.72)	0.72 (0.14 to 3.78)	ARI + NBI

Comparación
 Transición
 Aceptabilidad

Figura 4. Magnitudes de efecto relativas para la transición a la psicosis y aceptabilidad (deserción por cualquier motivo) a los 12 meses, cocientes de probabilidades (IC del 95%). Las comparaciones entre los tratamientos se han de leer de izquierda a derecha y la estimación está en la celdilla en común entre el tratamiento que define la columna y el tratamiento que define la hilera. Los tratamientos se informan en orden descendente (desde arriba a la izquierda hasta abajo a la derecha) según la jerarquía del grupo para la transición y la aceptabilidad. Para la transición, un OR de menos de 1 favorece el tratamiento definido en la columna. Para la aceptabilidad, un OR de <1 favorece el tratamiento definido en la fila. Todos los IC del 95% incluyen el OR de la hipótesis nula = 1. CBT, terapia cognitiva conductual; CBT-F, protocolo de CBT de French & Morrison; CBT-V, protocolo de CBT de van der Gaag; NBI, intervenciones basadas en necesidades (incluyendo placebo); RIS, risperidona; IPI, intervenciones psicológicas integradas; ARI, aripiprazol; OLA, olanzapina; ZIP, ziprasidona; Om3, ácidos grasos omega-3.

que compara los diferentes protocolos de CBT también es oportuno, pues los autores recientemente han afirmado que la “caja negra” de la CBT debiera desenvolverse en sus componentes terapéuticos específicos^{23,24,84-86}.

Asimismo, nuestro NMA representa el primer intento en desestructurar —a través de análisis de sensibilidad— el efecto de diferentes componentes (incluido el placebo) que caracteriza a NBI, que suele utilizarse como condición de control en este campo. También restringimos nuestra búsqueda de literatura para incluir únicamente RCT diseñados para tener enmascaramiento, y estudios que estrictamente utilizaron instrumentos de evaluación de CHR-P para minimizar los sesgos de selección. Por consiguiente, hasta el momento nuestro estudio representa el análisis más detallado que haya desestructurado el efecto específico de intervenciones preventivas para la psicosis.

Los resultados negativos (no significativos) raras veces se publican en la literatura psiquiátrica⁸⁷, lo cual es afectado por el exceso de significancia estadística⁸⁸⁻⁹². De hecho, la interpretación de hallazgos negativos es muy difícil, pues la ausencia de evidencia no es evidencia de ausencia⁹³. En particular, cuando se observan intervalos de confianza considerables (como en las Figuras 3 y 4), todavía pueden haberse pasado por alto algunos efectos considerables. No obstante, nuestro estudio representa la síntesis de datos más potente en este campo. Por ejemplo, en el metanálisis realizado por Stafford et al¹⁵ —en el cual se basan las guías clínicas actuales— se analizaron 11 estudios, pero uno de ellos fue un estudio abierto (N = 124)⁹⁴ y otro no evaluó a los participantes tomando en cuenta criterios de CHR-P estándar (N = 79)²⁰, por lo que quedaron nueve estudios (N = 1043) en común con el NMA actual. Desde este metanálisis, se han publicado siete nuevos estudios con 992 nuevos participantes

con CHR-P (un aumento de más de 50%), todos los cuales han informado efectos no significativos^{41,62-74,76,78-80}. Dado que nuestro NMA incluyó estos nuevos datos, está más potenciado que análisis en pares previos.

En el contexto de consideraciones de potencia, la evidencia indirecta, cuando se combina con evidencia directa a través de NMA, aumenta la potencia y la precisión de las estimaciones del efecto del tratamiento, en comparación con los análisis en pares²⁶. Además cuando comparamos diferentes protocolos de CBT o moléculas de antipsicótico en el mismo nodo —aumentando así la potencia estadística— no se observaron de todas maneras resultados significativos. En general, el resultado central de nuestro NMA es más congruente con la evidencia emergente de los estudios más recientes, en comparación con la síntesis de evidencia previa.

La falta de evidencia actual que respalde tratamientos preventivos específicos también es congruente con el hecho de que los tres estudios intervencionistas más extensos en este campo han producido hallazgos negativos⁹⁵. Los estudios previos que dominaron las conclusiones de algunos metanálisis previos (por ejemplo, el estudio sobre ácidos grasos omega-3³³) probablemente fueron positivos falsos. Asimismo, hay una falta convergente de beneficios importantes en otras variables clínicas además de la transición a la psicosis, por ejemplo, gravedad atenuada de los síntomas^{14,15,96}, funcionamiento^{10,14,18}, comorbilidades depresivas¹⁵, angustia¹⁴ y calidad de vida^{14,15}.

Estos hallazgos, considerados en conjunto, son muy problemáticos dadas las inquietudes conceptuales sobre la validez clínica y significancia del concepto dicotómico de la transición en el paradigma de CHR-P^{97,98}. Además, no está claro si los tratamientos evaluados en la actualidad solo están retrasando el

inicio de la psicosis por contraposición a modificando la evolución del trastorno⁷. Los estudios de variables a largo plazo son escasos y los resultados son contradictorios.

La advertencia adicional es que no está bien definido el mecanismo de acción preciso de los tratamientos preventivos evaluados –en el mejor de los casos– debido a la falta de un modelo fisiopatológico establecido y validado subyacente al inicio de la psicosis en las muestras de CHR-P. La falta de modelos mecanicistas obliga a los investigadores a proceder con intentos empíricos que tarde o temprano pueden no resultar satisfactorios, como últimamente ha sido el caso de los ácidos grasos omega-3⁷⁶. Sin embargo, a medida que mejore nuestra capacidad para estratificar a los individuos con CHR-P en subtipos más homogéneos también mejorará nuestra eficacia en la evaluación de tratamientos específicos dirigidos a los mecanismos biológicos y psicológicos subyacentes⁹⁹.

Nuestros hallazgos pueden tener efecto sobre la investigación y la práctica clínica. En tiempos de escasos recursos, nuestro NMA puede ayudar a enfocar la próxima generación de investigación sobre las intervenciones más promisorias. Aunque nuestro análisis de jerarquización se debiera interpretar con cautela^{66,100} en el contexto de no superioridad de alguna intervención en comparación con cualquier otra, parece indicar que CBT-F, que en la actualidad representa la intervención adoptada más ampliamente, puede no ser la más elegible (de relevancia, el estudio sobre CBT-F más extenso hasta la fecha proporcionó resultados no significativos⁷⁷). Por otra parte, el perfil promisorio aparente de los métodos psicológicos integrados podría ser el objetivo de repeticiones futuras.

La investigación futura en este campo será necesaria para evaluar nuevas intervenciones que puedan actuar sobre procesos psicológicos o neurobiológicos subyacentes, relacionados con el inicio de la psicosis. Aunque no se dispone todavía de biomarcadores de CHR-P clínicamente válidos¹⁰¹, se están integrando varios consorcios internacionales (PRONIA¹⁰², NAPLS¹⁰³, PSYSCAN¹⁰⁴) con el propósito de desarrollarlos. Al mismo tiempo, al parecer está justificado abordar la heterogeneidad clínica^{1,6,49,105,106} que puede evitar el descubrimiento de tratamientos preventivos fiables y para mejorar el diseño de la próxima generación de estudios. Por ejemplo, es evidente que los procesos de reclutamiento no estructurados y los procedimientos de enriquecimiento del riesgo en muestras sometidas a evaluación de CHR-P, desempeñan un papel sustancial en determinar el nivel real de riesgo de psicosis en estos individuos¹⁰⁷⁻¹⁰⁹, lo que conduce a estudios de potencia insuficiente y no significativos⁹⁵. Por el lado clínico, individuos que cumplen los criterios de CHR-P deben estar informados de que en la actualidad no hay datos de que los tratamientos específicos sean más eficaces que otros, y debieran ponderarse muy bien las opciones actuales en forma personal, dependiendo de las necesidades de un individuo.

Este estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, solo se incluyeron 16 RCT, lo que refleja la escasez de estudios de gran calidad disponibles en el CHR-P. Sin embargo, aprovechando el aumento de la potencia y la precisión de NMA²⁶, el grupo de Cochrane hay llevado a cabo tales análisis en bases de datos incluso más pequeñas, incluyendo un mínimo de tres a siete estudios¹¹⁰⁻¹¹³. Además, se contó con suficientes datos únicamente para las redes de 6 y 12 meses, lo que impidió establecer si los tratamientos pueden tener alguna eficacia a más largo plazo. Como resultado de la escasa literatura, muchos nodos no es-

tuvieron bien conectados, con la consecuencia de la capacidad limitada para verificar incongruencia, estimaciones más precisas y amplios intervalos de confianza del 95%.

Además, la calidad del NMA se basa en la calidad de los estudios incluidos, muchos de los cuales resultaron con riesgo de sesgo elevado o no claro, con estimaciones de confianza GRADE predominantemente bajas o muy bajas, lo que indica que los efectos verdaderos pueden ser sustancialmente diferentes de las estimaciones. Este es el caso sobre todo de los estudios que incluyeron alguna intervención psicológica. Abordamos esta cuestión a través de una evaluación estricta y detallada de los sesgos y análisis de sensibilidad. En lo sucesivo, dado que todas las comparaciones en el NMA se vieron reducidas en importancia debido a las limitaciones del estudio (riesgo de sesgo) e imprecisión, es necesario añadir estudios de gran calidad con tamaños de muestra adecuados para mejorar estas evaluaciones de confianza.

Una última limitación es que, si bien la deserción a consecuencia de cualquier causa estuvo disponible para la mayoría de los estudios, esta es una medida bastante burda de la aceptabilidad del tratamiento, y un índice más proximal, como los efectos adversos específicos, puede haber revelado diferencias significativas entre los tratamientos, en particular para los estudios de moléculas de antipsicóticos. Sin embargo, estos resultados raras veces se informan en la literatura sobre CHR-P.

En conclusión, en la actualidad no se dispone de datos que favorezcan intervenciones específicas para la prevención de la psicosis. Se necesita más investigación experimental en este campo.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio fue respaldado en parte por el UK National Institute for Health Research (NIHR) Biomedical Research Centre, South London and Maudsley NHS Foundation Trust. A. Cipriani es apoyado por la NIHR Oxford Cognitive Health Clinical Research Facility. Los financiadores no tuvieron influencia en diseño, recolección, análisis e interpretación de datos, redacción del artículo y decisión para remitir este artículo para publicación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fusar-Poli P. The clinical high-risk state for psychosis (CHR-P), Version II. *Schizophr Bull* 2017;43:44-7.
2. 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.
3. Falkenberg I, Valmaggia L, Byrnes M et al. Why are help-seeking subjects at ultra-high risk for psychosis help-seeking? *Psychiatry Res* 2015;228:808-15.
4. Webb JR, Addington J, Perkins DO et al. Specificity of incident diagnostic outcomes in patients at clinical high risk for psychosis. *Schizophr Bull* 2015;41:1066-75.
5. Fusar-Poli P, Rutigliano G, Stahl D et al. Long-term validity of the At Risk Mental State (ARMS) for predicting psychotic and non-psychotic mental disorders. *Eur Psychiatry* 2017;42:49-54.
6. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Borgwardt S et al. Heterogeneity of psychosis risk within individuals at clinical high risk. *JAMA Psychiatry* 2016;73:113-20.
7. Millan MJ, Andrieux A, Bartzokis G et al. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives. *Nat Rev Drug Discov* 2016;15:485-515.

8. Fusar-Poli P, McGorry P, Kane JM. Improving outcomes of first episode psychosis. *World Psychiatry* 2017;16:251-65.
9. National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. Guideline CG178. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2014.
10. Schmidt SJ, Schultze-Lutter F, Schimmelmann BG et al. EPA guidance on the early intervention in clinical high risk states of psychoses. *Eur Psychiatry* 2015;30:388-404.
11. Taylor M, Perera U. NICE CG178 psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management - an evidence-based guideline? *Br J Psychiatry* 2015;206:357-9.
12. Preti A, Cella M. Randomized-controlled trials in people at ultra high risk of psychosis: a review of treatment effectiveness. *Schizophr Res* 2010;123:30-6.
13. Deas G, Kelly C, Hadjinicolaou AV et al. An update on: meta-analysis of medical and non-medical treatments of the prodromal phase of psychotic illness in at risk mental states. *Psychiatr Danub* 2016;28:31-8.
14. Hutton P, Taylor PJ. Cognitive behavioural therapy for psychosis prevention: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2014;44:449- 68.
15. Stafford MR, Jackson H, Mayo-Wilson E et al. Early interventions to prevent psychosis: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f185.
16. Kelly C, Hadjinicolaou AV, Holt C et al. Meta-analysis of medical and non-medical treatments of the prodromal phase of psychotic illness in at-risk mental states. *Psychiatr Danub* 2010;22:56-62.
17. Marshall M, Rathbone J. Early intervention for psychosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;6:CD004718.
18. Van Der Gaag M, Smit F, Bechdolf A et al. Preventing a first episode of psychosis: meta-analysis of randomized controlled prevention trials of 12 month and longer-term follow-ups. *Schizophr Res* 2013;149:56-62.
19. Stafford MR, Jackson H, Mayo-Wilson E et al. Errata: Early interventions to prevent psychosis: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013; 346:f762.
20. Nordentoft M, Thorup A, Petersen L et al. Transition rates from schizotypal disorder to psychotic disorder for first-contact patients included in the OPUS trial. A randomized clinical trial of integrated treatment and standard treatment. *Schizophr Res* 2006;83:29-40.
21. Kempton MJ, Bonoldi I, Valmaggia L et al. Speed of psychosis progression in people at ultra-high clinical risk. *JAMA Psychiatry* 2015;72:622-3.
22. Ioannidis JPA. The mass production of redundant, misleading, and conflicted systematic reviews and meta-analyses. *Milbank Q* 2016;94:485-514.
23. Hartmann JA, McGorry PD, Schmidt SJ et al. Opening the black box of cognitive-behavioural case management in clients with ultra-high risk for psychosis. *Psychother Psychosom* 2017;86:292-9.
24. Mueser KT, Glynn SM, Meyer-Kalos PS. What are the key ingredients of optimal psychosocial treatment for persons recovering from a first episode of psychosis? *World Psychiatry* 2017;16:266-7.
25. Cipriani A, Higgins JPT, Geddes JR et al. Conceptual and technical challenges in network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159:130-7.
26. Thorlund K, Mills EJ. Sample size and power considerations in network meta-analysis. *Syst Rev* 2012;1:41.
27. Kanters S, Ford N, Druyts E et al. Use of network meta-analysis in clinical guidelines. *Bull World Health Organ* 2016;94:782-4.
28. Leucht S, Chaimani A, Cipriani AS et al. Network meta-analyses should be the highest level of evidence in treatment guidelines. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2016;266:477-80.
29. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann Intern Med* 2015;162:777-84.
30. Addington J, Epstein I, Liu L et al. A randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy for individuals at clinical high risk of psychosis. *Schizophr Res* 2011;125:54-61.
31. McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ et al. Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:921-8.
32. Yung AR, McGorry PD, Francey SM et al. PACE: a specialised service for young people at risk of psychotic disorders. *Med J Aust* 2007;187:S43-6.
33. Amminger GP, Schœafer MR, Papageorgiou K et al. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:146-54.
34. French P, Morrison A. Early detection and cognitive therapy for people at high risk of developing psychosis. Chichester: Wiley, 2004.
35. Beck AT. Cognitive therapy and the emotional disorders. Madison: International University Press, 1976.
36. Morrison AP, French P, Walford L et al. Cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultra-high risk: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2004;185:291-7.
37. van der Gaag M, Nieman DH, Rietdijk J et al. Cognitive behavioral therapy for subjects at ultrahigh risk for developing psychosis: a randomized controlled clinical trial. *Schizophr Bull* 2012;38:1180-8.
38. Rietdijk J, Dragt S, Klaassen R et al. A single blind randomized controlled trial of cognitive behavioural therapy in a help-seeking population with an at risk mental state for psychosis: the Dutch Early Detection and Intervention Evaluation (EDIE-NL) trial. *Trials* 2010;11:30.
39. Bechdolf A, Wagner M, Ruhrmann S et al. Preventing progression to first episode psychosis in early initial prodromal states. *Br J Psychiatry* 2012;200:22-9.
40. Bechdolf A, Puetzfeld V, Guetgemanns J et al. Cognitive behaviour therapy for people at-risk of psychosis. A treatment manual. Bern: Huber, 2010.
41. Miklowitz DJ, O'Brien MP, Schlosser DA et al. Family-focused treatment for adolescents and young adults at high risk for psychosis: results of a randomized trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53:848-58.
42. Yung AR, Yuen HP, McGorry PD et al. Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At Risk Mental States (CAARMS). *Aust N Z J Psychiatry* 2005;39:964-71.
43. McGlashan T, Walsh B, Woods S. The psychosis-risk syndrome: handbook for diagnosis and follow-up. Oxford: Oxford University Press, 2010.
44. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Rutigliano G et al. Towards a standard psychometric diagnostic interview for subjects at ultra high risk of psychosis: CAARMS versus SIPS. *Psychiatry J* 2016;2016:7146341.
45. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261-76.
46. Overall J, Gorham D. The Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS): recent developments in ascertainment and scaling. *Psychopharmacol Bull* 1988;24:97-9.
47. Haefner H, Bechdolf A, Klosterkötter J et al. Early detection and intervention in psychosis. A practise handbook. Stuttgart: Schattauer, 2011.
48. Cipriani A, Zhou X, Del Giovane C et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Lancet* 2016;388:881-90.
49. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Bonoldi I et al. Prognosis of brief psychotic episodes: a meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2016;73:211-20.

50. Higgins JPT, Green S (eds). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* version 5.1.0. <http://handbook.cochrane.org>.
51. Guyot P, Ades A, Ouwers MJ et al. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol* 2012;12:9.
52. Radua J, Grunze H, Amann BL. Meta-analysis of the risk of subsequent mood episodes in bipolar disorder. *Psychother Psychosom* 2017;86:90-8.
53. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network metaanalysis. *Lancet* 2018;391:1357-66.
54. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments metaanalysis. *Lancet* 2009;373:746-58.
55. Miura T, Noma H, Furukawa TA et al. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments in the maintenance treatment of bipolar disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2014;1:351-9.
56. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928.
57. Furukawa TA, Salanti G, Atkinson LZ et al. Comparative efficacy and acceptability of first-generation and second-generation antidepressants in the acute treatment of major depression: protocol for a network metaanalysis. *BMJ Open* 2016;6:e010919.
58. Chaimani A, Higgins JPT, Mavridis D et al. Graphical tools for network meta-analysis in STATA. *PLoS One* 2013;8:e76654.
59. Salanti G, Del Giovane C, Chaimani A et al. Evaluating the quality of evidence from a network meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e99682.
60. Guyatt G, Oxman AD, Sultan S et al. GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. *J Clin Epidemiol* 2013;66:151-7.
61. Chaimani A, Salanti G. Visualizing assumptions and results in network meta-analysis: the network graphs package. *Stata J* 2015;15:905-50.
62. Higgins JPT, Jackson D, Barrett JK et al. Consistency and inconsistency in network meta-analysis: concepts and models for multi-arm studies. *Res Synth Methods* 2012;3:98-110.
63. White IR. Multivariate random-effects meta-regression: updates to mvmeta. *Stata J* 2011;11:255-70.
64. Mavridis D, Giannatsi M, Cipriani A et al. A primer on network metaanalysis with emphasis on mental health. *Evid Based Ment Health* 2015;18:40-6.
65. Salanti G, Ades AE, Ioannidis JPA. Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial. *J Clin Epidemiol* 2011;64:163-71.
66. Mbuagbaw L, Rochweg B, Jaeschke R et al. Approaches to interpreting and choosing the best treatments in network meta-analyses. *Syst Rev* 2017;6:79.
67. Chaimani A, Salanti G, Leucht S et al. Common pitfalls and mistakes in the set-up, analysis and interpretation of results in network meta-analysis: what clinicians should look for in a published article. *Evid Based Ment Health* 2017;20:88-94.
68. Wilson RP, Patel R, Bhattacharyya S. Do fewer males present to clinical high-risk services for psychosis relative to first-episode services? *Early Interv Psychiatry* 2016;11:429-35.
69. Schultze-Lutter F, Hubl D, Schimmelmann BG et al. Age effect on prevalence of ultra-high risk for psychosis symptoms: replication in a clinical sample of an early detection of psychosis service. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2017;26:1401-5.
70. Fusar-Poli P, Frascarelli M, Valmaggia L et al. Antidepressant, antipsychotic and psychological interventions in subjects at high clinical risk for psychosis: OASIS 6-year naturalistic study. *Psychol Med* 2015;45:1327-39.
71. Fusar-Poli P, Papanastasiou E, Stahl D et al. Treatments of negative symptoms in schizophrenia: meta-analysis of 168 randomized placebo-controlled trials. *Schizophr Bull* 2015;41:892-9.
72. Bechdolf A, Müller H, Stützer H et al. PREVENT: a randomized controlled trial for the prevention of first-episode psychosis comparing cognitivebehaviortherapy (CBT), clinical management, and aripiprazole combined and clinical management and placebo combined. *Schizophr Bull* 2017;43(Suppl.1):S56-7.
73. Cadenhead K, Addington J, Cannon T et al. Omega-3 fatty acid versus placebo in a clinical high-risk sample from the North American Prodrome Longitudinal Studies (NAPLS) consortium. *Schizophr Bull* 2017;43(Suppl.1):S16.
74. Kantrowitz JT, Woods SW, Petkova E et al. D-serine for the treatment of negative symptoms in individuals at clinical high risk of schizophrenia: a pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized parallel groupmechanistic proof-of-concept trial. *Lancet Psychiatry* 2015;2:403-12.
75. McGlashan TH, Zipursky RB, Perkins D et al. Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. *Am J Psychiatry* 2006;163:790-9.
76. McGorry PD, Nelson B, Markulev C et al. Effect of x-3 polyunsaturated fatty acids in young people at ultrahigh risk for psychotic disorders. The NEURAPRO randomized controlled trial. *JAMA Psychiatry* 2017;74:19-27.
77. Morrison AP, French P, Stewart SL et al. Early detection and intervention evaluation for people at risk of psychosis: multisite randomized controlled trial. *BMJ* 2012;344:e2233.
78. Stain HJ, Bucci S, Baker AL et al. A randomized controlled trial of cognitive behaviour therapy versus non-directive reflective listening for young people at ultra high risk of developing psychosis: the detection and evaluation of psychological therapy (DEPTH) trial. *Schizophr Res* 2016;176:212-9.
79. Woods S, Saks J, Compton M et al. Effects of ziprasidone versus placebo in patients at clinical high risk for psychosis. *Schizophr Bull* 2017;43 (Suppl.1):S58.
80. Woods SW. Ziprasidone in the psychosis prodrome (ZIP). *Clinical-Trials.gov*, NCT00635700.
81. Yung AR, Phillips LJ, Nelson B et al. Randomized controlled trial of interventions for young people at ultra high risk for psychosis: 6-month analysis. *J Clin Psychiatry* 2011;72:430-40.
82. McGorry PD, Nelson B, Phillips LJ et al. Randomized controlled trial of interventions for young people at ultra-high risk of psychosis: twelvemonth outcome. *J Clin Psychiatry* 2013;74:349-56.
83. Bechdolf A, Phillips LJ, Francey SM et al. Recent approaches to psychological interventions for people at risk of psychosis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006;256:159-73.
84. Flach C, French P, Dunn G et al. Components of therapy as mechanisms of change in cognitive therapy for people at risk of psychosis: analysis of the EDIE-2 trial. *Br J Psychiatry* 2015;207:123-9.
85. Leichsenring F, Steinert C. Is cognitive behavioral therapy the gold standard for psychotherapy? The need for plurality in treatment and research *JAMA* 2017;318:1323-4.
86. Mulder R, Murray G, Rucklidge J. Common versus specific factors in psychotherapy: opening the black box. *Lancet Psychiatry* 2017;4:953-62.
87. Porter RJ, Boden JM, Miskowiak K et al. Failure to publish negative results: a systematic bias in psychiatric literature. *Aust N Z J Psychiatry* 2017;51:212-4.
88. Flint J, Cuijpers P, Horder J et al. Is there an excess of significant findings in published studies of psychotherapy for depression? *Psychol Med* 2015;45:439-46.
89. Ioannidis JPA. Excess significance bias in the literature on brain volume abnormalities. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:773-80.

90. Carvalho AF, Köhler CA, Fernandes BS et al. Bias in emerging biomarkers for bipolar disorder. *Psychol Med* 2016;46:2287-97.
91. David SP, Ware JJ, Chu IM et al. Potential reporting bias in fMRI studies of the brain. *PLoS One* 2013;8:e70104.
92. Fusar-Poli P, Radua J, Frascarelli M et al. Evidence of reporting biases in voxel-based morphometry (VBM) studies of psychiatric and neurological disorders. *Hum Brain Mapp* 2014;35:3052-65.
93. Altman DG, Bland JM. Absence of evidence is not evidence of absence. *BMJ* 1995;311:485.
94. Ruhrmann S, Bechdolf A, K€uhn KU et al. Acute effects of treatment for prodromal symptoms for people putatively in late initial prodromal state of psychosis. *Br J Psychiatry* 2007;191:88-96.
95. Fusar-Poli P. Negative psychosis prevention trials. *JAMA Psychiatry* 2017;74:651.
96. Devoe DJ, Peterson A, Addington J. Negative symptom interventions in youth at risk of psychosis: a systematic review and network meta-analysis. *Schizophr Bull* (in press).
97. Fusar-Poli P, Van Os J. Lost in transition: setting the psychosis threshold in prodromal research. *Acta Psychiatr Scand* 2013;127:248-52.
98. Van Os J, Guloksuz S. A critique of the “ultra-high risk” and “transition” paradigm. *World Psychiatry* 2017;16:200-6.
99. Yung AR. Treatment of people at ultra-high risk for psychosis. *World Psychiatry* 2017;16:207-8.
100. Trinquart L, Attiche N, Bafeta A et al. Uncertainty in treatment rankings: reanalysis of network meta-analyses of randomized trials. *Ann Intern Med* 2016;164:666-73.
101. Kapur S, Phillips AG, Insel TR. Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Mol Psychiatry* 2012;17:1174-9.
102. PRONIA. Personalised prognostic tools for early psychosis management. www.pronia.eu.
103. NAPLS. The North American Prodrome Longitudinal Study. <https://campuspress.yale.edu/napls/>.
104. PSYSCAN. Translating neuroimaging findings from research into clinical practice. <http://intranet.psyscan.eu/>.
105. Fusar-Poli P, Cappucciati M, De Micheli A et al. Diagnostic and prognostic significance of brief limited intermittent psychotic symptoms (BLIPS) in individuals at ultra high risk. *Schizophr Bull* 2017;43:48-56.
106. Fusar-Poli P, Tantardini M, De Simone S et al. Deconstructing vulnerability for psychosis: meta-analysis of environmental risk factors for psychosis in subjects at ultra high-risk. *Eur Psychiatry* 2017;40:65-75.
107. Fusar-Poli P, Schultze-Lutter F, Cappucciati M et al. The dark side of the moon: meta-analytical impact of recruitment strategies on risk enrichment in the clinical high risk state for psychosis. *Schizophr Bull* 2016;42:732-43.
108. Fusar-Poli P, Rutigliano G, Stahl D et al. Deconstructing pretest risk enrichment to optimize prediction of psychosis in individuals at clinical high risk. *JAMA Psychiatry* 2016;73:1260-7.
109. Fusar-Poli P. Why ultra high risk criteria for psychosis prediction do not work well outside clinical samples and what to do about it. *World Psychiatry* 2017;16:212-3.
110. Roccarina D, Majumdar A, Thorburn D et al. Management of people with intermediate-stage hepatocellular carcinoma: an attempted network metaanalysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD011649.
111. Buzzetti E, Kalafateli M, Thorburn D et al. Interventions for hereditary haemochromatosis: an attempted network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD011647.
112. Mantzoukis K, Rodriguez-Peralvarez M, Buzzetti E et al. Pharmacological interventions for acute hepatitis B infection: an attempted network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD011645.
113. Desborough M, Hadjinicolaou AV, Chaimani A et al. Alternative agents to prophylactic platelet transfusion for preventing bleeding in people with thrombocytopenia due to chronic bone marrow failure: a meta-analysis and systematic review. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:CD012055.

DOI:10.1002/wps.20526

Trastornos mentales en niños de 7 años con alto riesgo familiar de desarrollar psicosis del espectro de la esquizofrenia o trastorno bipolar – el Estudio Danés de Alto Riesgo y Resiliencia - VIA 7, un estudio de cohorte basado en la población

DITTE ELLERSGAARD¹⁻³, KERSTIN JESSICA PLESSÉN²⁻⁴, JENS RICHARDT JEPSEN^{2,4,5}, KATRINE SOEBORG SPANG²⁻⁴, NICOLINE HEMAGER¹⁻⁴, BIRGITTE KLEE BURTON²⁻⁴, CAMILLA JERLANG CHRISTIANI¹⁻³, MAJA GREGERSEN^{1,2}, ANNE SØNDERGAARD^{1,2}, MD JAMAL UDDIN^{1,2,6}, GRY POULSEN^{1,2,6}, AJA GREVE^{2,7}, DITTE GANTRIIS^{2,7}, OLE MORS^{2,7}, MERETE NORDENTOFT¹⁻³, ANNE AMALIE ELGAARD THORUP²⁻⁴

¹Mental Health Services - Capital Region of Denmark, Mental Health Centre Copenhagen, Copenhagen, Denmark; ²The Lundbeck Foundation Initiative for Integrative Psychiatric Research (iPSYCH), Aarhus, Denmark; ³Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; ⁴Mental Health Services - Capital Region of Denmark, Child and Adolescent Mental Health Centre, Copenhagen, Denmark; ⁵Mental Health Services - Capital Region of Denmark, Center for Neuropsychiatric Schizophrenia Research and Center for Clinical Intervention and Neuropsychiatric Schizophrenia Research, Copenhagen, Denmark; ⁶Department of Public Health - Section of Biostatistics, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; ⁷Psychosis Research Unit, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark

Este estudio tuvo como propósito comparar las características psicopatológicas de niños con alto riesgo familiar de psicosis del espectro de la esquizofrenia (FHR-SZ) o de trastorno bipolar (FHR-BP) con controles basados en la población. Utilizamos registros daneses de todo el país para extraer una cohorte de 522 niños de 7 años, de padres con psicosis del espectro de la esquizofrenia (N = 202), trastorno bipolar (N = 120) o ninguno de estos trastornos (N = 200). Se evaluaron los trastornos mentales mediante reportes de múltiples informantes, entre ellos niños, padres y maestros. Evaluadores con enmascaramiento verificaron los diagnósticos en el curso de la vida conforme a los criterios del DSM-IV a través del Esquema para Trastornos Afectivos y Esquizofrenia para Niños de Edad Escolar. La evaluación dimensional de los trastornos mentales fue realizada mediante la Lista de Cotejo de Conducta del Niño, el Formulario de Reporte del Maestro, una versión modificada de la Escala de Evaluación del ADHD, del Formulario de Observación de Prueba y el Inventario de Ansiedad como Estado y Rasgo para Niños. Se evaluó el nivel actual de funcionamiento utilizando la Escala de Evaluación Global de Niños (CGAS). La prevalencia de diagnósticos psiquiátricos en el curso de la vida fue significativamente más alta, tanto en niños con FHR-SZ (38,7%, cociente de probabilidades, OR = 3,5; intervalo de confianza del 95%: 2,2-5,7, $p < 0,001$) y niños con FHR-BP (35,6%, OR = 3,1; IC del 95%: 1,8 - 5,3; $p < 0,001$) en comparación con controles (15,2%). Los niños con FHR-SZ mostraron significativamente más psicopatología dimensional en todas las escalas y subescalas en comparación con los controles, excepto para la subescala ansioso del Formulario de Observación de Prueba. Los niños con FHR-BP mostraron mayores grados de psicopatología dimensional en varias escalas y subescalas que los controles, pero grados más bajos en comparación con los niños con FHR-SZ. El grado de funcionamiento fue más bajo tanto en niños con FHR-SZ (puntuación media en CGAS = 68,2; IC del 95%: 66,3 - 70,2, $p < 0,0001$) como en niños con FHR-BP (73,7; IC del 95%: 71,2 - 76,3; $p < 0,05$) en comparación con controles (77,9; IC del 95%: 75,9 - 79,9). En conclusión, ya a los 7 años de edad, los niños con FHR-SZ y FHR-BP muestran una mayor prevalencia de un amplio espectro de psicopatología categórica y dimensional que los controles. Estos resultados resaltan la necesidad de crear estrategias de intervención temprana para este grupo vulnerable de pacientes pediátricos.

Palabras clave: Psicosis del espectro de la esquizofrenia, trastorno bipolar, niños con alto riesgo familiar, diagnósticos psiquiátricos, psicopatología dimensional, grado de funcionamiento, estrategias de intervención temprana.

(World Psychiatry 2018;17:210-219)

La importancia de la detección e intervención tempranas para el pronóstico en la esquizofrenia ha recibido cada vez más atención durante las últimas dos décadas. Las iniciativas se han desplazado desde el estudio del tratamiento en la psicosis inicial hacia la evaluación de la intervención antes del inicio de la psicosis¹. Además, estudios sobre intervención en individuos con estados de riesgo ultraelevado han proporcionado resultados promisorios². La evidencia también confirma que la esquizofrenia es un trastorno del desarrollo neurológico con signos sutiles mucho antes del inicio de la psicosis^{3,4}. Estos hallazgos indican que la intervención debiera comenzar ya en la fase prepatológica.

Identificar los antecedentes tempranos en niños y adolescentes es necesario para tratar de implementar estrategias de intervención primaria en las enfermedades mentales graves como la esquizofrenia y el trastorno bipolar. Asimismo, la diferenciación entre los antecedentes compartidos y distintivos y los factores

de riesgo en los dos trastornos es un requisito preliminar para determinar si las intervenciones preventivas debieran o no ser específicas de la enfermedad⁵.

Dado que la esquizofrenia y el trastorno bipolar son problemas infrecuentes en la población general, los estudios del alto riesgo familiar de niños nacidos de padres con esquizofrenia (FHR-SZ) o trastorno bipolar (FHR-BP) son útiles para estudiar trayectorias hacia estos trastornos. Se ha comunicado que la descendencia de padres con trastornos mentales graves conlleva tasas elevadas, no solo del trastorno de sus padres sino también de una amplia gama de otros trastornos mentales^{6,7}.

Estudios sobre psicopatología en niños descendientes de padres con esquizofrenia y trastorno bipolar, por contraposición a la descendencia adulta, son vitales pues proporcionan conocimiento sobre los trastornos mentales del desarrollo incipiente justo antes del inicio de los trastornos plenamente declarados.

De hecho, estudios previos han revelado una alta prevalencia de una amplia gama de trastornos del Eje I y psicopatología dimensional en niños con FHR-SZ⁸⁻¹⁵ así como en niños con FHR-BP^{12,16-30}. Sin embargo, muchos estudios clínicos previos tienen debilidades, como tamaños de muestra pequeños, utilización de muestras de conveniencia, inclusión de niños de diferentes grupos de edad o falta de grupo de control adecuado. Además, son infrecuentes los estudios de niños con FHR-SZ que han utilizado entrevistas diagnósticas semiestructuradas exhaustivas al igual que escalas de evaluación clínica.

Para investigar si los niños con FHR-SZ y FHR-BP tienen riesgo de presentar trastornos que son específicos de sus perfiles de riesgo respectivos, o si simplemente tienen en común una propensión general a los trastornos mentales, es necesario estudiar en forma simultánea a niños con diferentes perfiles de riesgo familiar. Esto solo se ha realizado en muy pocos estudios^{12,31}.

En el presente estudio procuramos caracterizar y comparar los perfiles psicopatológicos de niños nacidos de padres con esquizofrenia o trastorno bipolar y controles basados en la población.

MÉTODOS

Los datos presentados son parte del Estudio Danés de Riesgo Elevado y Resiliencia - VIA 7, un estudio nacional de cohortes basado en la población de 522 niños de 7 años de edad con FHR-SZ, niños con FHR-BP y controles³².

Participantes

Una cohorte de 522 niños de 7 años (rango de edad 6,9 - 8,4 años), nacidos de residentes en Dinamarca, con uno o dos o ningún padre biológico con diagnóstico de psicosis del espectro de la esquizofrenia (definida con los códigos F20, F22 y F25 de la ICD-10, o códigos 295, 297, 298.29, 298.39, 298.89 y 298.99 de la ICD-8) o trastorno bipolar (definido con los códigos F30 y F31 de la ICD-10 o los códigos 296.19 y 296.39 de la ICD-8) se identificó utilizando el Sistema de Registro Civil Danés³³ y el Registro Danés de Investigación Central Psiquiátrica³⁴, incluyendo a contactos de pacientes internados y ambulatorios.

Familias en las cuales se había identificado al menos un padre con psicosis del espectro de la esquizofrenia (el padre índice) fueron equiparadas con familias de control en cuanto a género, edad y municipalidad de residencia del niño. Los padres del grupo de control podían registrarse con cualquier otro diagnóstico excepto psicosis del espectro de la esquizofrenia o trastorno bipolar.

Las familias en las que a un padre se le había diagnosticado trastorno bipolar fueron una muestra sin equiparación, pero fueron equivalentes a los otros dos grupos por lo que respecta a edad y género de los niños.

Procedimientos

El estudio fue aprobado por la Agencia Danesa para la Protección de Datos. El Ministerio de Salud Danés otorgó permiso para recuperar datos de los registros daneses. El protocolo del estudio fue enviado al Comité Danés sobre Ética de Investigación en Salud, el cual decidió que no era necesaria la aprobación ética, dado el carácter observacional del estudio. Se obtuvo el

consentimiento informado por escrito de todos los participantes adultos y de los guardianes legales de los niños participantes.

Un grupo de psicólogos, médicos y enfermeras llevaron a cabo las evaluaciones después de haberse aleccionado en el empleo de todos los instrumentos. Los investigadores que examinaron a los niños tenían enmascaramiento con respecto al estado patológico de los padres. Al cuidador que en el presente conocía mejor al niño se le pidió que proporcionara información sobre el trastorno mental del niño.

Diagnósticos psiquiátricos de los niños y nivel de funcionamiento

Los diagnósticos psiquiátricos de los niños se verificaron a través del Esquema para Trastornos Afectivos y Esquizofrenia para Niños de Edad Escolar - Versión Presente y del Curso de la Vida (K-SADS-PL)³⁵. Se llevó a cabo primeramente la entrevista con el cuidador, luego con el niño. Los diagnósticos según el DSM-IV en el curso de la vida mejor estimados se establecieron con base en el K-SADS-PL y todos los demás datos disponibles sobre el niño (por ejemplo, resultados de pruebas cognitivas y escalas de psicopatología). Se establecieron los diagnósticos de consenso en charlas con un psiquiatra del niño y adolescente (AT). En la gran mayoría de los casos, las entrevistas del K-SADS-PL se grabaron en video, lo que permitió a los investigadores observar partes de ellas si había incertidumbre respecto a las puntuaciones.

En el K-SADS-PL, los diagnósticos probables se establecen cuando se cumplen los criterios para los síntomas centrales, excepto uno (o un mínimo de 75%) de los criterios restantes, y si los síntomas están causando alteración funcional³⁵. Tanto los diagnósticos definidos como los probables se incluyeron en el análisis. Excluimos trastornos por eliminación, debido a su importancia clínica cuestionable.

Se evaluó el nivel actual de funcionamiento del niño utilizando la Escala de Evaluación Global de Niños (CGAS)³⁶, como una parte de la entrevista del K-SADS-PL.

Evaluación dimensional de los trastornos mentales de los niños

La Lista de Cotejo de Conducta del Niño versión edad escolar (CBCL) fue llenada por el médico de atención primaria³⁷. La escala incluye 118 incisos de conducta problemática evaluados en una escala de Likert de 0 (no verdadero) a 2 (muy cierto o a menudo cierto). Utilizamos las dos subescalas de banda amplia (Interiorizante y Exteriorizante) y las seis subescalas orientadas al DSM-IV (Problemas Afectivos, Problemas de Ansiedad, Problemas Somáticos, Problemas de Déficit de Atención e Hiperactividad, Problemas de Oposición Desafiante y Problemas de Conducta).

El Formulario del Reporte del Maestro (TRF) fue llenado por el maestro de cada niño³⁷. En casi todos los aspectos este instrumento corresponde a la CBCL y la mayor parte de sus apartados tiene contrapartes en la CBCL.

Utilizamos una versión modificada de la Escala de Evaluación del ADHD (mADHD-RS)³⁸⁻⁴⁰ para evaluar síntomas por trastorno de déficit de atención con hiperactividad (ADHD) y trastorno de oposición desafiante (ODD), que calificaron los médicos de atención primaria y los maestros. La Escala de Evaluación del ADHD original consta de dos subescalas de nueve

apartados relacionados con los síntomas centrales del ADHD: inatención e hiperactividad/impulsividad. La mADHD-RS incluye una subescala adicional de ocho apartados para problemas relacionados con el trastorno de oposición desafiante^{38,40}. Los apartados son evaluados en una escala de Likert de cuatro puntos de cero (nunca o rara vez) a tres (muy a menudo).

Se utilizó el Formulario de Observación de Prueba (TOF) para evaluar problemas de conducta y emocionales observados durante una sesión de prueba⁴¹. Consta de 125 apartados en una escala de Likert de cuatro puntos. Fue llenada por el examinador del niño después de la prueba. El TOF se subdivide en las dos subescalas de banda amplia interiorizante y exteriorizante y en cinco subescalas de base empírica. Excluimos el apartado 125 abierto, en el que se pueden evaluar los problemas que no abarcan los demás apartados.

Se utilizó el Inventario de Ansiedad como Estado-Rasgo para Niños (STAI-CH) para medir el grado de ansiedad notificado por los propios niños⁴². Este instrumento consta de dos escalas de 20 apartados que incluyen afirmaciones tanto directas como invertidas. Se empleó la escala de Ansiedad como Estado para medir el grado real de ansiedad en el examen y la escala de Ansiedad como Rasgo para medir el nivel general de ansiedad. Puesto que se creó la STAI-CH para utilizarse con niños de 9 a 12 años, se administró verbalmente y se explicó el significado de las preguntas, si fue necesario. Las puntuaciones de cada subescala fluctúan desde 20 (que indica bajo grado de ansiedad) hasta 60 (que indica un alto grado de ansiedad). Para lograr que las diferencias en porcentajes fuesen equivalentes a las otras escalas, sustrajimos 20 puntos de cada puntuación antes del análisis, de manera que las puntuaciones potenciales fluctuaron de 0 a 40.

Fiabilidad entre evaluadores

Todos los evaluadores asistieron a cursos formales sobre el uso de K-SADS-PL antes de la recolección de datos. Se mantuvieron con regularidad las evaluaciones de fiabilidad durante la recolección de datos. Se estimó la fiabilidad entre los evaluadores con base en diez entrevistas en K-SADS-PL grabadas en video utilizando una alfa de Krippendorff con intervalo de confianza del 95% con un método de remuestreo (bootstrap)⁴³. El acuerdo observado combinado de criterios omitidos en el K-SADS-PL en las secciones en la entrevista de evaluación fue del 90,3%. La alfa de Krippendorff fue de 0,74 (IC 95%: 0,63 - 0,82). Debido a un número insuficiente de casos, no fue posible estimar la alfa de Krippendorff de los criterios omitidos por separado para cada sección de la entrevista de evaluación. El acuerdo observado fluctuó del 80% al 100%, con excepción de la sección de trastorno por estrés postraumático, en la que el acuerdo observado fue del 20%.

La alfa de Krippendorff de CGAS fue 0,87 (IC del 95%: 0,70 - 0,92).

Análisis estadísticos

Las diferencias en las características demográficas y clínicas entre los tres grupos fueron analizadas mediante un análisis unidireccional de la varianza o la prueba de chi al cuadrado, según procediese.

Se evaluaron las diferencias intergrupales entre los diagnósticos utilizando la regresión logística ajustando para el género de los niños. Se analizaron las diferencias en la psicopatología

dimensional entre los grupos utilizando el modelo lineal generalizado (GLM) con distribución de Tweedie y función de vínculo logarítmico, debido a datos distribuidos de manera no normal. Las diferencias en las puntuaciones en CGAS fueron analizadas utilizando GLM con distribución normal y función de enlace logarítmico. Se ajustaron los análisis para el género de los niños.

RESULTADOS

Características de fondo

Se obtuvo una cohorte final de 522 niños de 506 familias de los registros nacionales daneses (Figura 1). De estos, 200 niños con FHR-SZ, 119 niños con FHR-BP y 200 controles participaron con algunos datos sobre trastornos mentales.

Encontramos varias diferencias significativas en las características de la familia y el entorno doméstico entre los tres grupos (Tabla 1).

Diagnósticos psiquiátricos de los niños

Se evaluó a 514 niños con K-SADS-PL (Tabla 2). La prevalencia de cualquier diagnóstico psiquiátrico del Eje I del DSM-IV en el curso de la vida (excluyendo trastornos por eliminación) fue significativamente más alta tanto en niños con FHR-SZ (38,7%, cociente de probabilidades, OR = 3,5; IC del 95%: 2,2 - 5,7; $p < 0,001$) como en niños con FHR-BP (35,6%; OR = 3,1, IC del 95%: 1,8 - 5,3; $p < 0,001$) en comparación con controles (15,2%).

Los dos grupos con riesgo familiar tuvieron una mayor prevalencia de varios diagnósticos psiquiátricos en comparación con los controles. Sin embargo, dado el pequeño número de niños con algunos diagnósticos, no fue posible estimar los OR para todas las categorías. Los niños con FHR-SZ tuvieron OR significativamente más altos para trastornos por ansiedad (OR = 2,8; IC del 95%: 1,2 - 6,1; $p < 0,05$), trastornos de conducta conflictiva (OR = 6,4; IC del 95%: 1,4 - 29,2; $p < 0,05$), ADHD (OR = 3,5; IC del 95%: 1,8 - 6,6; $p < 0,001$) y trastornos por estrés y de ajuste (OR = 3,8; IC del 95%: 1,0 - 13,8; $p < 0,05$), en comparación con controles. Los niños con FHR-BP tuvieron OR significativamente más altos para trastornos por ansiedad (OR = 2,8; IC del 95%: 1,2 - 6,8; $p < 0,05$), trastornos del desarrollo persistentes (OR = 3,2; IC del 95%: 1,0 - 9,9; $p < 0,05$) y trastornos por estrés y ajuste (OR = 6,0; IC del 95%: 1,6 - 22,2; $p < 0,01$) en comparación con controles.

Entre los casos con ADHD, los niños con FHR-BP muy a menudo presentaron el tipo de trastorno con inatención predominante (N = 8; 72,7%), mientras que los niños con FHR-SZ y los controles muy a menudo presentaron el tipo de hiperactividad-impulsividad combinada o predominante (N = 24; 58,5%; y N = 8; 57,1%, respectivamente). El número pequeño de niños con ADHD no permitió cálculos de la significancia de estos hallazgos.

Grado de funcionamiento de niños y psicopatología dimensional

Los niños con FHR-SZ tuvieron un grado de funcionamiento significativamente más bajo (puntuación media en CGAS = 68,2; IC del 95%: 66,3 - 70,2) en comparación con los controles (77,9%; IC del 95%: 75,9 - 79,9; $p < 0,0001$) y con niños con FHR-BP

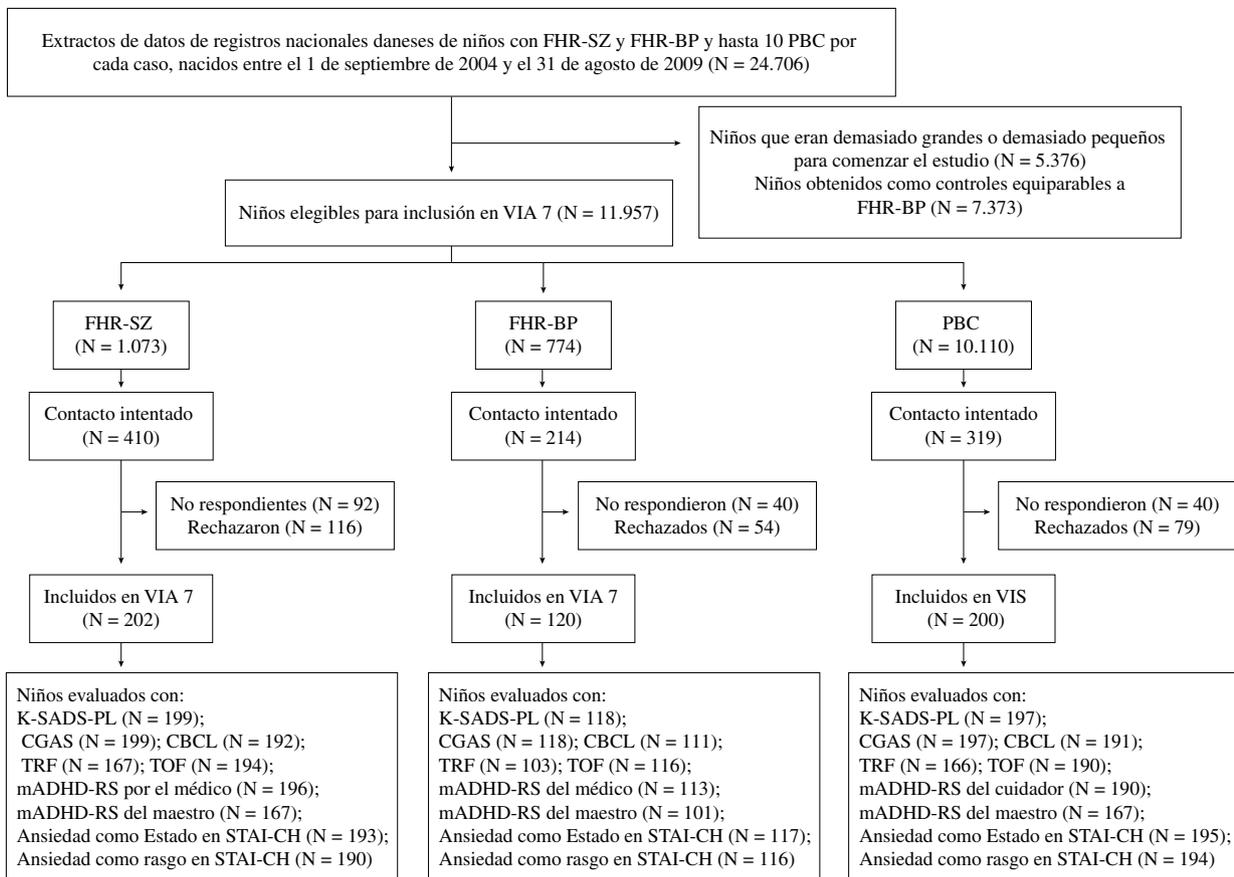


Figura 1. Organigrama del reclutamiento de niños en el Estudio Danés de Alto Riesgo y Resiliencia - VIA 7. FHR-SZ, niños de padres con psicosis del espectro de la esquizofrenia; FHR-BP, niños de padres con trastorno bipolar; PBC, niños de control basados en la población de padres sin diagnóstico de psicosis del espectro de la esquizofrenia o trastorno bipolar; K-SADS-PL, Esquema para Trastorno Afectivo y Esquizofrenia de Niños en Edad Escolar - Versión Presente y de por Vida; CGAS, Escala de Evaluación Global de Niños; CBCL, Lista de Cotejo de Conducta del niño, versión edad escolar; TRF, Formulario de Reporte del Maestro; TOF, Formulario de Observación de Prueba; mADHD-RS, ADHD-Escala de Evaluación, versión modificada; STAI-CH, Inventario de Ansiedad como Estado y Rasgo para Niños.

(73,7; IC del 95%: 71,2 - 76,3; $p = 0,0009$) (Tabla 3). Los niños con FHR-BP tuvieron grados significativamente más bajos de funcionamiento en comparación con los controles ($p = 0,0126$).

Los niños con FHR-SZ tuvieron puntuaciones significativamente más altas que los controles en todas las escalas y subescalas de psicopatología, con excepción de la subescala TOF Ansioso (Tabla 3; Figuras 2 y 3). Los niños con FHR-BP tuvieron puntuaciones significativamente más altas que los controles en varias escalas y subescalas de psicopatología. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en las puntuaciones medias entre niños con FHR-BP en alguna de las subescalas TOF (Tabla 3; Figuras 2 y 3).

Los niños con FHR-SZ tuvieron puntuaciones medias significativamente más altas en todas las subescalas de la versión del médico y el maestro de mADHD-RS en comparación con los controles, lo que reflejó mayores grados de síntomas de ADHD y oposición desafiante (Figura 4). Los niños con FHR-BP tuvieron puntuaciones medias significativamente más altas en comparación con los controles en todas las subescalas de la versión de mADHD-RS del médico, con excepción de la subescala de Hiperactividad/Impulsividad. Los niños con FHR-BP y los controles no mostraron diferencias en las subescalas de la versión de mADHD-RS para el maestro, aunque la diferencia en la subescala de Inatención y la subescala de problemas de

trastorno de oposición desafiante mostró una tendencia hacia la significancia (Figura 4).

DISCUSIÓN

Hallazgos principales

El Estudio Danés de Alto Riesgo y Resiliencia - VIA 7 es un estudio nacional de cohortes de 522 niños de 7 años. Es el único estudio de alto riesgo familiar representativo basado en la población y es el estudio clínico más extenso que se ha realizado hasta ahora para evaluar los trastornos mentales de niños de padres con esquizofrenia y trastorno bipolar en comparación con controles.

Observamos que los niños con FHR-SZ y FHR-BP tienen una prevalencia igualmente más elevada de una amplia gama de diagnósticos psiquiátricos del DSN-IV en el curso de la vida –por ejemplo, trastornos por ansiedad y trastornos por estrés y ajuste– en comparación con los controles. Además, encontramos un gradiente en los grados de psicopatología dimensional inespecífica y en el funcionamiento diario entre los grupos, siendo los niños con FHR-SZ los más afectados y los controles los menos afectados, mientras que los niños con FHR-BP mostraron grados intermedios de psicopatología y funcionamiento.

Tabla 1. Características de niños participantes con datos sobre trastornos mentales en el Estudio Danés de Alto Riesgo y Resiliencia - VIA 7 y sus padres biológicos

	FHR-SZ	FHR-BP	PBC	p	Comparaciones en pares		
					FHR-SZ frente a PBC	FHR-BP frente a PBC	FHR-BP frente a FHR-SZ
Niños (N = 519)	(N=200)	(N=119)	(N=200)	-	-	-	-
Mujeres, N (%)	92 (46.0)	55 (46.2)	93 (46.5)	0.995	-	-	-
Edad de inclusión, años, media ± DE	7.8±0.2	7.9±0.2	7.8±0.2	0.096	-	-	-
Dos padres enfermos, N (%)	8 (4.0)	1 (0.8)	-	-	-	-	-
Entorno doméstico del niño							
Vive con los dos padres biológicos, N (%)	80 (40.0)	62 (52.1)	169 (84.5)	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.035
Vive fuera de su casa, N (%)	11 (5.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	<0.001	0.003	0.440	0.009
Vive con padre índice, N (%)	122 (61.0)	83 (69.7)	189 (94.5)	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.115
Vive con un solo padre, N (%)	75 (37.5)	39 (32.8)	21 (10.6)	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.394
Médico de atención primaria en PSP media ± DE	73.1±14.0	74.5±14.1	84.4±9.1	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.346
Padres índice (N = 517)							
Mujeres, N (%)	110 (55.6)	63 (54.8)	115 (56.4)	-	-	-	-
Edad al nacimiento del niño, años, media ± DE	30.1±6.0	33.1±7.0	32.8±4.8	<0.0001	<0.0001	0.673	<0.0001
PSP, media ± DE	66.3±15.6	68.9±14.1	84.3±9.9	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.115
Empleado o estudiante, N (%)	92 (49.5)	60 (55.6)	185 (92.0)	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.313
Formación educativa							
Primaria/secundaria baja, N (%)	54 (30.5)	10 (9.3)	8 (4.1)				
Secundaria alta, vocacional, terciaria de ciclo breve, N (%)	75 (42.4)	44 (40.7)	95 (48.2)	<0.0001	<0.0001	0.930	<0.0001
Grado de bachiller, equivalente o más alto, N (%)	48 (27.1)	54 (50.0)	94 (47.7)				
Padres biológicos no índice (N = 489)							
Mujeres, N (%)	81 (44.0)	51 (45.1)	83 (43.2)	0.949	-	-	-
Edad al nacimiento del niño, años, media ± DE	30.9±6.4	33.1±5.4	33.0±4.3	<0.001	<0.001	0.856	<0.001
PSP, media ± DE	30.966.4	33.165.4	33.064.3	<0.0001	<0.0001	0.013	<0.001
Empleado o estudiante, N (%)	133 (75.6)	93 (86.1)	179 (95.2)	<0.0001	<0.0001	0.006	0.032
Formación educativa							
Primaria/secundaria baja, N (%)	30 (17.1)	5 (4.8)	10 (5.3)				
Secundaria alta, vocacional, terciaria de ciclo breve, N (%)	86 (49.1)	44 (41.9)	89 (47.6)	0.002	0.002	0.310	<0.001
Grado de bachiller, equivalente o más alto, N (%)	59 (33.7)	56 (53.3)	88 (47.1)				

Los padres índice son los padres biológicos con diagnóstico de psicosis del espectro de la esquizofrenia o trastorno bipolar. FHR-SZ, niños con alto riesgo familiar de psicosis del espectro de la esquizofrenia; FHR-BP, niños con alto riesgo familiar de trastorno bipolar, PBC, controles basados en la población; PSP, escala de funcionamiento personal y social.

Especificidad de los trastornos mentales en niños con alto riesgo familiar

Nuestros hallazgos de una prevalencia elevada de diagnósticos psiquiátricos y psicopatología dimensional en niños con FHR-SZ y FHR-BP son compatibles con los resultados previos de estudios de alto riesgo familiar^{7,10,12,16,17,19,29,30}. En general, los dos grupos con alto riesgo familiar en nuestro estudio presentaron una amplia gama, es decir, psicopatología inespecífica, categórica y dimensional a esa pequeña edad. Los trastornos depresivos fueron infrecuentes en los dos grupos, no se observó manía y solo a dos niños con FHR-SZ se les diagnosticó trastorno psicótico por lo demás no especificado.

Encontramos tasas elevadas de trastornos por ansiedad así como trastornos por estrés y ajuste en los dos grupos con alto

riesgo familiar. Esto concuerda con estudios previos que indican que los trastornos por ansiedad son comunes en niños con FHR-BP⁴⁴. Los hallazgos respaldan el primer paso del modelo de estandarización clínica que recomiendan Duffy et al²⁹, que implica que los trastornos por ansiedad y de sueño en la infancia, así como los trastornos de ajuste, afectivos y por uso de sustancias en la adolescencia, podrían representar precursores tempranos del trastorno bipolar en la descendencia de padres con ese trastorno.

Las tasas de trastornos mentales en niños con FHR-BP han variado considerablemente en estudios previos. Esto se puede atribuir a diferencias en la gravedad de la enfermedad de los padres, los procedimientos para evaluar los diagnósticos en la descendencia y la edad de la descendencia^{23,45}. A menudo se ha reclutado a padres con trastorno bipolar a través de clínicas de pacientes internados y ambulatorios, mientras que en este

Tabla 2 . Prevalencia de trastornos del Eje I del DSM-IV en el curso de la vida con descendencia de padres con esquizofrenia o trastorno bipolar en comparación con controles basados en la población

	FHR-SZ (N=199)		FHR-BP (N=118)		PBC (N=197)
	N (%)	OR (IC del 95%)	N (%)	OR (IC del 95%)	N (%)
Cualquier trastorno del Eje I	108 (54.3%)	2.0 (1.4-3.1)***	64 (54.2%)	2.0 (1.3-3.3)**	73 (37.1%)
Cualquier trastorno del Eje I, excluyendo trastornos por eliminación	77 (38.7%)	3.5 (2.2-5.7)***	42 (35.6%)	3.1 (1.8-5.3)***	30 (15.2%)
Dos o más trastornos del Eje I, excluyendo trastornos por eliminación	28 (14.1%)	4.4 (1.9-10.4)***	17 (14.4%)	4.6 (1.8-11.4)**	7 (3.6%)
Trastornos afectivos	3 (1.5%)	-	5 (4.2%)	-	2 (1.0%)
Trastorno psicótico NOS	2 (1.0%)	-	0	-	0
Trastornos por ansiedad	23 (11.6%)	2.8 (1.2-6.1)*	14 (11.9%)	2.8 (1.2-6.8)*	9 (4.6%)
Trastorno de conducta conflictiva	12 (6.0%)	6.4 (1.4-29.2)*	4 (3.4%)	3.5 (0.6-19.5)	2 (1.0%)
ADHD	41 (20.6%)	3.5 (1.8-6.6) ***	11 (9.3%)	1.4 (0.6-3.1)	14 (7.1%)
Trastornos del desarrollo generalizado	12 (6.0%)	2.5 (0.9-7.2)	9 (7.6%)	3.2 (1.0-9.9)*	5 (2.5%)
Trastorno por estrés postraumático	4 (2.0%)	-	3 (2.5%)	-	0
Trastornos por estrés y de ajuste	11 (5.5%)	3.8 (1.0-13.8)*	10 (8.5%)	6.0 (1.6-22.2)**	3 (1.5%)
Trastornos por tic	7 (3.5%)	-	2 (1.7%)	-	3 (1.5%)
Trastornos de eliminación	53 (26.6%)	1.0 (0.6-1.5)	38 (32.2%)	1.3 (0.8-2.1)	54 (27.4%)

FHR-SZ, niños con alto riesgo familiar de psicosis del espectro de la esquizofrenia; FHR-BP, niños con alto riesgo familiar de trastorno bipolar; PBC, trastornos basados en la población; OR, cociente de probabilidades; IC, intervalo de confianza; NOS, por lo demás no especificado; ADHD, trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

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

estudio se identificaron por registros daneses. Por consiguiente, el grupo de padres de nuestro estudio probablemente es más heterogéneo por lo que respecta a la gravedad de los trastornos, lo cual puede explicar los grados más bajos de psicopatología en niños con FHR-BP en comparación con otros estudios sobre el alto riesgo familiar del trastorno bipolar. De hecho, nuestros hallazgos son congruentes con el Estudio Neerlandés de Descendencia Bipolar, en el que la mayoría de los pacientes fueron reclutados a través de un grupo de defensa del paciente²³.

Diferencias en la presentación psicopatológica entre los dos grupos con alto riesgo

Aun cuando sea sólida la evidencia de factores de riesgo genético compartidos para la esquizofrenia y el trastorno bipolar, todavía se carece de conocimiento en torno a los trastornos mentales del desarrollo comunes o diferentes⁵. Nuestros hallazgos demostraron que niños con FHR-SZ y FHR-BP presentan una alta prevalencia de psicopatología categórica y dimensional no especificada, aun cuando los niños con FHR-BP fuesen menos diferentes a los controles que los niños con FHR-SZ.

Asimismo, niños con FHR-SZ invariablemente mostraron grados elevados de problemas de conducta en diferentes contextos, es decir, en el domicilio, en la escuela y durante la sesión de prueba, según lo evaluaron varios informantes. En cambio, aun cuando los padres de niños con FHR-BP informaron alta prevalencia de problemas de conducta y emocionales en comparación con los controles, los maestros reportaron menos desviación en los controles y los investigadores observaron grados de problemas similares a los de los controles.

Los dos grupos con alto riesgo tuvieron alta prevalencia de trastornos por ansiedad y por estrés y ajuste. Niños con FHR-BP mostraron una prevalencia significativamente elevada de trastornos del

desarrollo generalizados en comparación con los controles, mientras que la alta prevalencia en niños con FHR-SZ no alcanzó la significancia. Solo los niños con FHR-SZ tuvieron una elevada prevalencia de ADHD y trastornos de conducta conflictiva en comparación con los controles. En consecuencia, aun cuando los dos grupos con alto riesgo mostraron grados elevados de trastornos mentales específicos, también hubo diferencias entre sus perfiles psicopatológicos.

ADHD y trastornos de conducta conflictiva en niños con alto riesgo familiar

Descubrimos grados significativamente más altos de ADHD y trastornos de conducta conflictiva en niños con FHR-SZ en comparación con los controles, lo cual es congruente con los hallazgos de alteración de la atención y conductas conflictivas en estudios previos^{8-10,12,46}. Sin embargo, en estudios previos se han comunicado resultados contradictorios sobre el ADHD y problemas de conducta conflictiva en niños con FHR-BP^{19,47}. En particular, Duffy et al²⁹ señalan que el ADHD solo precede al trastorno bipolar en la descendencia de padres bipolares que no responden al tratamiento con litio.

No encontramos una mayor prevalencia de diagnósticos de ADHD y trastornos de conducta conflictiva en niños con FHR-BP a esta edad temprana en comparación con los controles. Además, entre los niños con un diagnóstico de ADHD los del grupo con FHR-BP más a menudo tuvieron el tipo con inatención predominante, mientras que los niños de los grupos con FHR-SZ y de control más a menudo tuvieron el tipo hiperactivo-impulsivo combinado o predominante. Asimismo, en las medidas dimensionales, solo encontramos alguna evidencia de mayores síntomas de ADHD y trastornos de conducta conflictiva en niños con FHR-BP, en la forma de puntuaciones elevadas en la subescala de inatención y la subescala de problemas de

Tabla 3 . Medias estimadas y diferencias porcentuales ajustadas para el género del niño entre grupos con alto riesgo familiar en CNCL, TRF, TOF, STAI-CH y CGAS, puntuaciones totales y de amplitud de banda

Prueba (informante)	FHR-SZ		FHR-BP		PBC		Diferencias estimadas en porcentaje (IC 95%)		
	N	Media (IC del 95%)	N	Media (IC 95%)	N	Media (IC 95%)	FHR-SZ frente a PBC	FHR-BP frente a PBC	FHR-SZ frente a FHR-BP
CNCL (médico)									
Total	192	27.2 (24.4-30.3)	111	23.4 (20.2-27.0)	191	17.0 (15.1-19.1)	59.9% (36.4-87.5)****	37.6% (14.2-65.8)****	16.2% (-3.0 to 39.2)
Interiorizante	194	6.6 (5.9-7.4)	110	6.6 (5.7-7.7)	191	4.9 (4.3-5.5)	35.4% (13.8-61.2)***	36.0% (11.2-66.3)**	-0.4% (-17.9 to 20.9)
Exteriorizante	193	7.8 (6.8-8.8)	111	6.1 (5.1-7.3)	191	4.1 (3.5-4.8)	90.4% (56.1-132.3)****	50.9% (19.3-90.9)****	26.2% (1.5-56.9)*
TRF (maestro)									
Total	167	26.2 (22.7-30.2)	103	20.0 (16.5-24.2)	166	14.7 (12.5-17.2)	78.3% (43.9-120.9)****	36.2% (6.2-74.7)*	30.9% (3.2-66.1)*
Interiorizante	168	5.7 (4.9-6.6)	103	5.5 (4.6-6.7)	167	3.7 (3.1-4.3)	56.0% (25.1-94.7)****	50.6% (17.1-93.6)**	3.6% (-18.3 to 31.5)
Exteriorizante	168	6.5 (5.3-7.9)	103	4.5 (3.4-5.9)	167	3.0 (2.4-3.8)	113.3% (56.2-191.4)****	47.3% (19.1-112.8)*	44.9% (2.7-104.3)*
TOF (evaluador)									
Total	194	34.9 (30.7-39.7)	116	24.9 (20.9-29.8)	190	25.0 (21.8-28.7)	39.4% (15.6-68.1)***	-0.4% (-20.3 to 24.5)	39.9% (12.6-73.8)**
Interiorizante	194	7.6 (6.5-8.9)	116	5.7 (4.6-7.1)	190	4.9 (4.1-5.9)	53.7% (21.8-93.9)***	15.3% (-12.7 to 52.1)	33.4% (2.5-73.6)*
Exteriorizante	194	13.2 (11.2-15.6)	116	8.0 (6.3-10.1)	190	9.0 (7.5-10.9)	46.4% (14.5-87.0)**	-12.0% (-34.9 to 19.0)	66.2% (24.3-122.4)***
STAI-CH (niño)									
Ansiedad como estado	193	8.1 (7.5-8.8)	117	7.2 (6.5-7.9)	195	6.9 (6.4-7.5)	17.2% (5.2-30.6)**	3.2% (-9.2 to 17.3)	13.6% (0.2-28.7)*
Ansiedad como rasgo	190	12.6 (11.5-13.7)	116	12.2 (10.9-13.6)	194	10.4 (9.5-11.4)	20.9% (6.9-36.6)**	17.4% (2.0-35.1)*	3.0% (-10.3 to 18.2)
CGAS	199	68.2 (66.3-70.2)	118	73.7 (71.2-76.3)	197	77.9 (75.9-79.9)	-12.4% (-15.7 to -8.9)****	-5.4% (-9.4 to -1.2)*	27.4% (-11.5 to -3.1)***

FHR-SZ, niños con alto riesgo familiar de psicosis del espectro de la esquizofrenia; CHR-BP, niños con alto riesgo familiar de trastorno bipolar; PBC, controles basados en la población; IC, intervalo de confianza; CNCL, Lista de Cotejo de Conducta del Niño versión edad escolar; TRF, Formulario de Reporte del Maestro; TOF, Formulario de Observación de Prueba; STAI-CH, Inventario de Ansiedad como Estado-rasgo para niños; CGAS, Escala de Evaluación Global de Niños

*p < 0.05; ** p < 0.01; ***p < 0.001; ****p < 0.000

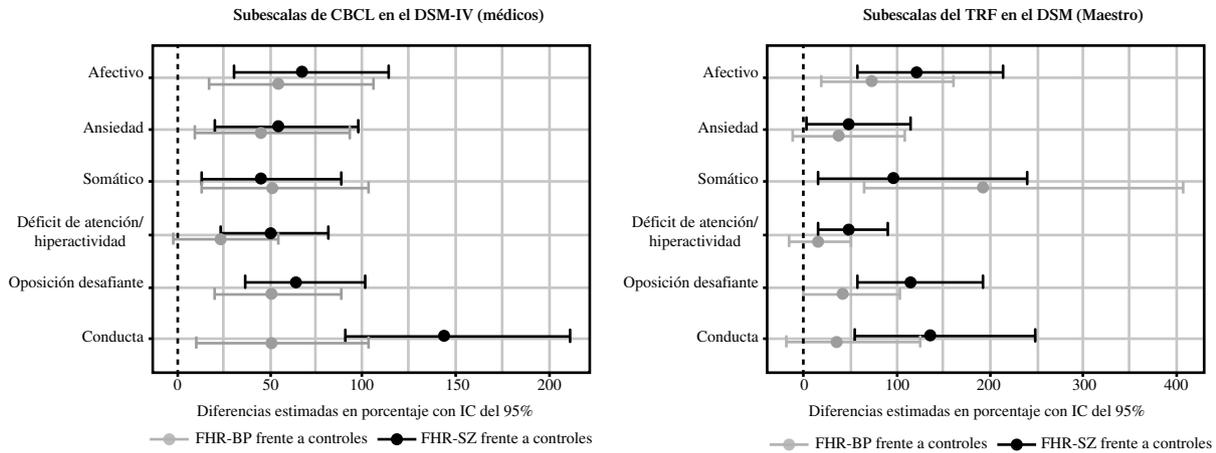


Figura 2. Diferencias porcentuales en las puntuaciones medias de las subescalas de la Lista de Cotejo de Conducta del Niño (CBCL) y el Formulario de Reporte del Maestro (TRF). El grupo de control basado en la población se establece como diferencia (la línea discontinua vertical). FHR-SZ, niños con alto riesgo familiar de psicosis del espectro de la esquizofrenia; FHR-BP, niños con alto riesgo familiar de trastorno bipolar.

trastorno de oposición desafiante de la versión de mADHD-RS para el médico. La detección de inatención en el ámbito del salón de clase puede ser más problemática que la observación de hiperactividad e impulsividad, lo cual puede explicar por qué la diferencia entre el grupo con FHR-BP y los controles solo mostró una tendencia a la significancia en las calificaciones de la inatención por los maestros.

Fortalezas y limitaciones

Una fortaleza importante de este estudio es el uso de registros nacionales daneses para reclutar a las familias, lo que

contribuye a la alta representatividad de esta extensa corte a nivel nacional.

El rango de edad estrecho de los niños también es una fortaleza importante del estudio, ya que la prevalencia y la naturaleza de los trastornos y síntomas psicopatológicos dependen en alto grado de la edad. La prevalencia de los trastornos mentales podría compararse entre los grupos de estudio con más precisión y potencia.

Se evaluaron la psicopatología, tanto desde el punto de vista categórico como dimensional con instrumentos de evaluación moderna a través de múltiples informantes en diferentes contextos. Esto proporcionó una comprensión exhaustiva de los trastornos mentales de niños en diferentes contextos.

Otra fortaleza importante del estudio es la inclusión de niños con FHR-SZ y FHR-BP en el mismo estudio, lo que permitió explorar posibles antecedentes compartidos y diferentes entre estos grupos.

Este estudio también tiene algunas limitaciones. El grupo con FHR-BP consistió en solo 120 niños. Por tanto, algunas de las diferencias no significativas entre FHR-BP y los controles pueden deberse a una potencia estadística insuficiente. Sin embargo, el grupo con FHR-BP tuvo una puntuación más baja que el grupo con FHR-SZ en casi todas las escalas de psicopatología, que es la causa más probable de que el último grupo tuviese diferencias significativas con respecto a los controles en más escalas que el primero.

Algunos estudios han señalado que el estado de ánimo de los padres influye en sus reportes sobre los trastornos mentales de los niños, aunque los resultados han sido contradictorios⁴⁸. Esto podría explicar por qué los padres del grupo con FHR-BP reportaron más psicopatología dimensional que los maestros e investigadores.

Dado que estos resultados corresponden a la primera ronda de evaluaciones, no podemos determinar si las altas tasas de trastornos mentales presentes en estos niños son un fenómeno transitorio o más bien una parte de diferentes trayectorias hacia padecimientos más graves. Necesitamos vigilar la prevalencia de los síntomas psicopatológicos en grupos con alto riesgo familiar

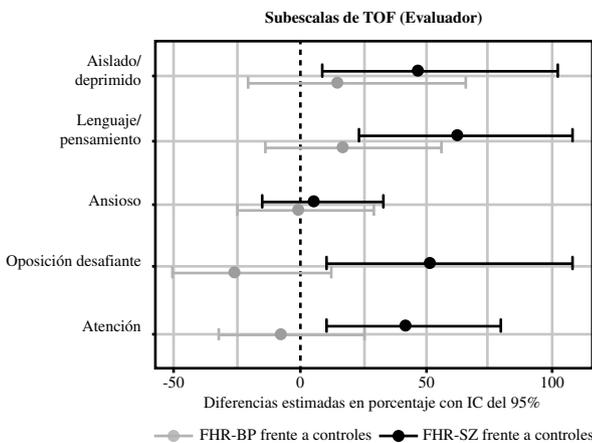


Figura 3. Diferencias porcentuales en las puntuaciones medias de las subescalas del Formulario de Observación de Prueba (TOF). El grupo de control basado en la población se establece como referencia (la línea discontinua vertical). FHR-SZ, niños con alto riesgo familiar de psicosis del espectro de la esquizofrenia; FHR-BP, niños con alto riesgo familiar de trastorno bipolar.

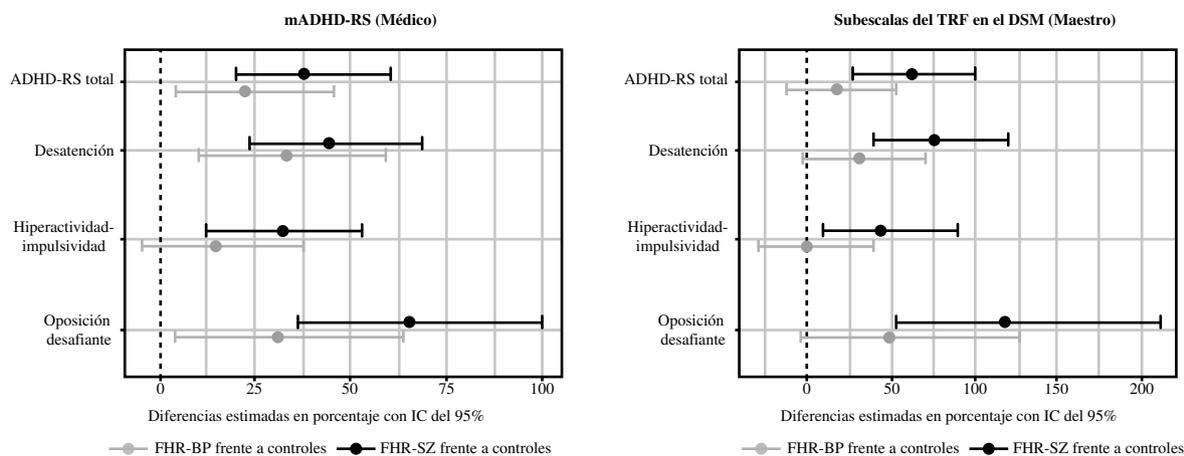


Figura 4. Diferencias porcentuales en puntuaciones medias de subescalas de la versión modificada de la Escala de Evaluación de ADHD (mADHD-RS). El grupo de control basado en la población se establece como referencia (la línea discontinua vertical). ADHD-RS, puntuación sumaria total de las subescalas de inatención y las subescalas de hiperactividad e impulsividad; FHR-SZ, niños con alto riesgo familiar de psicosis del espectro de la esquizofrenia; FHR-BP, niños con alto riesgo familiar de trastorno bipolar

en el curso del tiempo y explorar si pueden predecir la esquizofrenia o el trastorno bipolar a una edad más avanzada. Asimismo, se necesitan estudios de seguimiento para identificar factores de resiliencia que puedan proteger a los niños con trastornos mentales para que no desarrollen enfermedades mentales graves.

Implicaciones

Los niños de los grupos con alto riesgo familiar mostraron significativamente más psicopatología dimensional y trastornos psiquiátricos que los controles. El hallazgo de altos grados de psicopatología a esta temprana edad en niños con FHR-SZ y FHR-BP podría tener implicaciones para el aprovechamiento escolar, las relaciones con terceros y otros aspectos importantes del desarrollo. Una estrategia preventiva podría consistir en ofrecer a estos niños y a sus familias atención especial y mejorada y apoyo de maestros y de los profesionales sanitarios. Asimismo, nuestros hallazgos resaltan la necesidad de fortalecer la colaboración entre la psiquiatría de adultos y de niños en el tratamiento de estas familias.

Además, se necesitan estudios longitudinales sobre el alto riesgo familiar para identificar cuáles síntomas psicopatológicos predicen la transición a trastornos mentales graves en niños con FHR-SZ y FHR-BP en los cuales los factores de resiliencia ayudan a estos niños a compensar y protegerlos de la evolución a estos trastornos. La siguiente ronda de evaluación de esta cohorte a los 11 años de edad comenzó en marzo de 2017 y se denomina Estudio Danés de Alto Riesgo y Resiliencia - VIA 11.

Por último, nuestros hallazgos resaltan la necesidad de estudios clínicos de intervenciones primarias hacia este grupo vulnerable de niños para evitar que sus síntomas psicopatológicos inespecíficos se conviertan en trastornos mentales graves y aumentar su nivel cotidiano de funcionamiento.

En esta etapa, no es posible determinar si los signos y síntomas de trastornos mentales presentes en estos niños con alto riesgo familiar representan estados de transición que tarde o temprano desaparecerán o antecedentes de trastornos más graves. Sin embargo, podemos afirmar que algunos de estos niños

tienen síntomas que alteran su nivel actual de funcionamiento y requieren intervenciones que respalden su desarrollo saludable.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio fue respaldado por Mental Health Services of the Capital Region of Denmark, Lundbeck Foundation Initiative for Integrative Psychiatric Research (iPSYCH), Aarhus University, Tryg Foundation y Beatrice Surovell Haskell Fund for Child Mental Health Research of Copenhagen. Los autores desean expresar su gratitud a las familias dedicadas que participaron en el estudio; a M. Skjærbæk, A. Ranning, H. Jensen, M. Melau, C. Gregersen, H. Stadsgaard, K. Kold Zahle y M. Toft Henriksen por contribuir a la recolección de datos; a C. Bøcker Pedersen y M. Giørtz Pedersen, por obtener el extracto del registro; a M. Chaîne y J. Ohland por la ayuda con la gestión de los datos; y a P.B. Mortensen, T. Werge, D. Hougaard y A. Børglum, por su colaboración en iPSYCH.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fusar-Poli P, McGorry PD, Kane JM. Improving outcomes of first-episode psychosis: an overview. *World Psychiatry* 2017;16:251-65.
2. Yung AR. Treatment of people at ultra-high risk for psychosis. *World Psychiatry* 2017;16:207-8.
3. Rapoport JL, Giedd JN, Gogtay N. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Mol Psychiatry* 2012;17:1228-38.
4. Owen MJ, O'Donovan MC. Schizophrenia and the neurodevelopmental continuum: evidence from genomics. *World Psychiatry* 2017;16:227-35.
5. Laurens KR, Luo L, Matheson SL et al. Common or distinct pathways to psychosis? A systematic review of evidence from prospective studies for developmental risk factors and antecedents of the schizophrenia spectrum disorders and affective psychoses. *BMC Psychiatry* 2015;15:205.
6. Dean K, Stevens H, Mortensen PB et al. Full spectrum of psychiatric outcomes among offspring with parental history of mental disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:822-9.

7. Rasic D, Hajek T, Alda M et al. Risk of mental illness in offspring of parents with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder: a meta-analysis of family high-risk studies. *Schizophr Bull* 2014;40:28-38.
8. de la Serna E, Baeza I, Andres S et al. Comparison between young siblings and offspring of subjects with schizophrenia: clinical and neuropsychological characteristics. *Schizophr Res* 2011;131:35-42.
9. Keshavan M, Montrose DM, Rajarethinam R et al. Psychopathology among offspring of parents with schizophrenia: relationship to premorbid impairments. *Schizophr Res* 2008;103:114-20.
10. Ross RG, Compagnon N. Diagnosis and treatment of psychiatric disorders in children with a schizophrenic parent. *Schizophr Res* 2001;50:121-9.
11. Hans SL, Auerbach JG, Styr B et al. Offspring of parents with schizophrenia: mental disorders during childhood and adolescence. *Schizophr Bull* 2004;30:303-15.
12. Sanchez-Gistau V, Romero S, Moreno D et al. Psychiatric disorders in child and adolescent offspring of patients with schizophrenia and bipolar disorder: a controlled study. *Schizophr Res* 2015;168:197-203.
13. Donatelli JA, Seidman LJ, Goldstein JM et al. Children of parents with affective and nonaffective psychoses: a longitudinal study of behavior problems. *Am J Psychiatry* 2010;167:1331-8.
14. Dworkin RH, Green SR, Small NE et al. Positive and negative symptoms and social competence in adolescents at risk for schizophrenia and affective disorder. *Am J Psychiatry* 1990;147:1234-6.
15. Niemi LT, Suvisaari JM, Tuulio-Henriksson A et al. Childhood developmental abnormalities in schizophrenia: evidence from high-risk studies. *Schizophr Res* 2003;60:239-58.
16. Birmaher B, Axelson D, Monk K et al. Lifetime psychiatric disorders in school-aged offspring of parents with bipolar disorder: the Pittsburgh Bipolar Offspring study. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:287-96.
17. Chang K, Steiner H, Ketter T. Studies of offspring of parents with bipolar disorder. *Am J Med Genet* 2003;123C:26-35.
18. Henin A, Biederman J, Mick E et al. Psychopathology in the offspring of parents with bipolar disorder: a controlled study. *Biol Psychiatry* 2005;58:554-61.
19. Vandeleur C, Rothen S, Gholam-Rezaee M et al. Mental disorders in offspring of parents with bipolar and major depressive disorders. *Bipolar Disord* 2012;14:641-53.
20. Frias A, Palma C, Fariols N et al. Characterizing offspring of bipolar parents: a review of the literature. *Actas Esp Psiquiatr* 2015;43:221-34.
21. Singh MK, DelBello MP, Stanford KE et al. Psychopathology in children of bipolar parents. *J Affect Disord* 2007;102:131-6.
22. Moron-Nozaleda MG, Diaz-Caneja CM, Rodriguez-Toscano E et al. A developmental approach to dimensional expression of psychopathology in child and adolescent offspring of parents with bipolar disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2017;26:1165-75.
23. Mesman E, Birmaher BB, Goldstein BI et al. Categorical and dimensional psychopathology in Dutch and US offspring of parents with bipolar disorder: a preliminary cross-national comparison. *J Affect Disord* 2016;205:95-102.
24. Diler RS, Birmaher B, Axelson D et al. Dimensional psychopathology in offspring of parents with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2011;13:670-8.
25. Giles LL, DelBello MP, Stanford KE et al. Child behavior checklist profiles of children and adolescents with and at high risk for developing bipolar disorder. *Child Psychiatry Hum Dev* 2007;38:47-55.
26. Dienes KA, Chang KD, Blasey CM et al. Characterization of children of bipolar parents by parent report CBCL. *J Psychiatr Res* 2002;36:337-45.
27. Egeland JA, Shaw JA, Endicott J et al. Prospective study of prodromal features for bipolarity in well Amish children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:786-96.
28. Maoz H, Goldstein T, Axelson DA et al. Dimensional psychopathology in preschool offspring of parents with bipolar disorder. *J Child Psychol Psychiatry* 2014;55:144-53.
29. Duffy A, Horrocks J, Doucette S et al. The developmental trajectory of bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2014;204:122-8.
30. Goetz M, Sebela A, Mohaplova M et al. Psychiatric disorders and quality of life in the offspring of parents with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2017;27:483-93.
31. Maziade M, Gingras N, Rouleau N et al. Clinical diagnoses in young offspring from eastern Quebec multigenerational families densely affected by schizophrenia or bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2008;117:118-26.
32. Thorup AAE, Jepsen JR, Ellersgaard DV et al. The Danish High Risk and Resilience Study - VIA 7 - a cohort study of 520 7-year-old children born of parents diagnosed with either schizophrenia, bipolar disorder or neither of these two mental disorders. *BMC Psychiatry* 2015;15:233.
33. Pedersen CB. The Danish Civil Registration System. *Scand J Publ Health* 2011;39(Suppl. 7):22-5.
34. Mors O, Perto GP, Mortensen PB. The Danish Psychiatric Central Research Register. *Scand J Publ Health* 2011;39(Suppl. 7):54-7.
35. Kaufman J, Birmaher B, Brent D et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children - Present and Lifetime Version (KSADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:980-8.
36. Shaffer D. A Children's Global Assessment Scale (CGAS). *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:1228.
37. Achenbach TM, Rescorla LA. Manual for the ASEBA School-Age Forms & Profiles. Burlington: University of Vermont, Research Center for Children, Youth, & Families, 2001.
38. Makransky G, Bilenberg N. Psychometric properties of the parent and teacher ADHD Rating Scale (ADHD-RS): measurement invariance across gender, age, and informant. *Assessment* 2014;21:694-705.
39. DuPaul G, Power TJ, Anastopoulos A et al. ADHD Rating Scale-IV. New York: Guilford, 1998.
40. Barkley R, Gwenth EH, Arthur LR. Defiant teens. A clinician's manual for assessment and family intervention. New York: Guilford, 1999.
41. McConaughy SH, Achenbach TM. Manual for the Test Observation Form for ages 2-18. Burlington: University of Vermont, Center for Children, Youth, & Families, 2004.
42. Spielberger CD, Edwards CD, Lushene R et al. State-Trait Anxiety Inventory for Children: sampler set, manual, test booklet, scoring key. Palo Alto: Mind Garden, 1973.
43. Zapf A, Castell S, Morawietz L et al. Measuring inter-rater reliability for nominal data - which coefficients and confidence intervals are appropriate? *BMC Med Res Methodol* 2016;16:93.
44. Duffy A, Horrocks J, Doucette S et al. Childhood anxiety: an early predictor of mood disorders in offspring of bipolar parents. *J Affect Disord* 2013;150: 363-9.
45. Duffy A, Doucette S, Lewitzka U et al. Findings from bipolar offspring studies: methodology matters. *Early Interv Psychiatry* 2011;5:181-91.
46. Keshavan MS, Sujata M, Mehra A et al. Psychosis proneness and ADHD in young relatives of schizophrenia patients. *Schizophr Res* 2003;59:85-92.
47. Duffy A. The nature of the association between childhood ADHD and the development of bipolar disorder: a review of prospective high-risk studies. *Am J Psychiatry* 2012;169:1247-55.
48. Maoz H, Goldstein T, Goldstein BI et al. The effects of parental mood on reports of their children's psychopathology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53:1111-22.e5.

DOI:10.1002/wps.20527

El self y la esquizofrenia: estado actual e implicaciones diagnósticas

La noción del trastorno del self en la esquizofrenia surgió en la psiquiatría contemporánea al inicio de este milenio¹. Se consideró una novedad no ortodoxa y ni el DSM-IV ni el DSM-V contienen una referencia al trastorno del self en el espectro de la esquizofrenia.

Sin embargo, esta noción históricamente fue parte constitutiva del concepto de esquizofrenia. Bleuler² enumeró “trastornos del ego” como experiencias entre los síntomas fundamentales de la esquizofrenia e informó sobre pacientes que referían ser únicamente “reflexiones de sí mismos” incapaces de “actualizarse consigo mismos” y de “haber perdido su self individual”. Todos los textos clásicos sobre esquizofrenia contienen una referencia al trastorno del self¹. El concepto de “desintegración”, ampliamente utilizado en psiquiatría y psicoanálisis, hace sentido solo ante la existencia de alguna noción de que está en juego el self.

El glosario de términos del DMS-III vinculó la alteración del “sentido de sí mismo” con la esquizofrenia, y la definición de la ICD-9 de esquizofrenia designaba la perturbación de características fundamentales de la personalidad (por ejemplo, singularidad y autonomía), mientras que en la ICD-10 se eliminó el término “personalidad”. La desaparición del “trastorno del self” tal vez se vinculó a la simplificación de síntomas fundamentales en las llamadas “cuatro A” (autismo, ambivalencia, asociación y afecto alterado) y una dificultad para la conceptualización de la noción de autismo.

¿Qué clase de self se altera en los trastornos del espectro de la esquizofrenia? Es útil seguir una distinción de la filosofía contemporánea de la mente y la fenomenología entre el llamado “self narrativo” y el “self central”.

El self narrativo designa las manifestaciones que caracterizan e individualizan a una persona y que fácilmente se prestan a la autodescripción lingüística (por ejemplo, “self tengo una tendencia a actuar en forma impulsiva”) y descripciones desde la perspectiva de la tercera persona (“ella está actuando impulsivamente”). Estos rasgos comprenden características biográficas, caracterológicas y cognitivas y dependen en alto grado del lenguaje y la memoria. La noción del self central hace referencia, en cambio, a la perspectiva de la primera persona, que es un rasgo estructural intrínseco de toda experiencia y que nos proporciona un sentido inmediato o pre-reflexivo de subjetividad y autofamiliaridad como un “self-mí-mí mismo”. Esto puede extenderse para abarcar un sentido de persistencia temporal, autocoincidencia, sustancialidad-personificación y delimitación. Todos estos rasgos nunca son un objeto de la experiencia ordinaria, pero proporcionan una estructura de primera persona para el nivel descriptivo de experimentarse a sí mismo como, por ejemplo, “impulsivo” o “suspica”. Sin embargo, estos rasgos son experiencias accesibles cuando reflexionamos en la forma en la cual nuestra experiencia se articula a sí misma.

Previamente hemos propuesto que el rasgo esencial de los trastornos del espectro de la esquizofrenia es una alteración del self central en su relación inmediata con el mundo³. Es importante resaltar que no estamos hablando de una falta o un déficit (como en “demasiado o demasiado poco”), sino más bien de una inestabilidad o trastorno⁴. Esta alteración básica de la relación del mun-

do del self es el componente generativo en la Gestalt del autismo³, que “no aparece en ninguna parte en esta forma específica”² y que infunde a la esquizofrenia un aire de in-incomprensibilidad⁵.

Estudios empíricos¹ de diferentes grupos y en diferentes muestras claramente muestran un hiper-agregado selectivo del self central en la esquizofrenia y el trastorno esquizotípico, por contraposición al trastorno bipolar y otros trastornos psiquiátricos. Los trastornos del self típicamente comienzan en la infancia o la adolescencia, se observan en poblaciones con riesgo ultraelevado de psicosis y predicen un desenlace subsiguiente de espectro de la esquizofrenia¹.

Dos estudios han demostrado la persistencia temporal y la similitud de patrones de trastornos del self con cinco años de separación⁶. Los trastornos del self no están relacionados con el IQ¹, y datos preliminares no demuestran alguna correlación sustancial con los trastornos neurocognitivos. En suma, la investigación empírica parece corroborar la idea de Bleuler de que estos fenómenos han de considerarse como características de rasgo del espectro de la esquizofrenia.

Esta inestabilidad estructural de la relación del mundo propio es el fondo para el desarrollo de síntomas psicóticos que en su forma contienen una impronta de la alteración del self⁷. Por ejemplo, las alucinaciones auditivas verbales características pueden ser una progresión del estado de anonimización y espacialización de la cognición, en la que el “Yo pienso” del paciente se transforma en “piensa en mí”. El fenómeno de la proyección del pensamiento es una expresión florida de la pérdida del sentido de delimitación. Y el doble registro característico implica la construcción de un mundo privado o un marco de referencia ontológico alternativo^{7,8}.

El reconocimiento de los trastornos del self implica consecuencias nosológicas importantes. En la actualidad, vemos una disminución en el diagnóstico de esquizofrenia desorganizada, un uso muy infrecuente del diagnóstico esquizotípico y una frecuencia creciente en el uso del diagnóstico de trastorno límite de personalidad. Este último diagnóstico es demasiado inclusivo y suele aplicarse a pacientes que en la ICD-9 se diagnosticarían con un trastorno del espectro de la esquizofrenia⁹. Nos parece que es casi imposible conceptualizar una diferencia psicopatológica central entre la noción de la esquizotipia y la aplicación clínica contemporánea del diagnóstico de trastorno límite de la personalidad en el DSM-5⁹.

Esta confusión diagnóstica está multideterminada, pero principalmente debido a un uso muy tolerante del noveno criterio del trastorno límite de la personalidad (“ideación paranoide transitoria, relacionada con el estrés o síntomas disociativos graves”) y la falta de claridad de los criterios del trastorno límite de “alteración de la identidad” y “sentimientos de vaciedad”. Los “sentimientos de vaciedad” son indefinidos, y el criterio de alteración de la identidad, aunque al parecer designa el nivel descriptivo del sí mismo, no está lo suficientemente diferenciado de las alteraciones del self central¹⁰. Consideramos que es crucial mejorar la distinción entre la psicopatología del espectro de la esquizofrenia (que implica alteraciones del self tanto central como narrativo) y los trastornos de persona-

lidad (que no implican alteraciones estructurales del self central).

La clasificación contemporánea está tratando de lograr sencillez y fiabilidad y gran parte de la investigación la están realizando entrevistadores legos capacitados para este propósito. La decepción con el progreso lento de la investigación patogénica fomenta opiniones críticas que recomiendan el abandono absoluto de categorías fenotípicas. Sin embargo, el caso de la investigación del trastorno del self puede inspirarnos para reconsiderar la clasificación fenotípica con un enfoque psicopatológico más refinado.

Josep Parnas^{1,2}, Maja Zandersen¹

¹Mental Health Centre Glostrup, Institute of Clinical Medicine, University Hospital of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; ²Center for Subjectivity Research, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

1. Parnas J, Henriksen MG. *Harv Rev Psychiatry* 2014;22:251-65.
2. Bleuler E. *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. Leipzig:Deuticke, 1911.
3. Parnas J. *World Psychiatry* 2012;11:67-9.
4. Stephensen H, Parnas J. *J Phenom Cogn Sci* (in press).
5. Jaspers K. *Allgemeine Psychopathologie*, 1st ed. Berlin: Springer, 1913.
6. Nordgaard J, Nilsson LS, Sæbye D et al. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (in press).
7. Parnas J, Henriksen MG. *Conscious Cogn* 2016;43:75-88.
8. Henriksen MG, Parnas J. *Schizophr Bull* 2013;40:542-7.
9. Zandersen M, Henriksen MG, Parnas J. *J Pers Disord* (in press).
10. Zandersen M, Parnas J. *Schizophr Bull* (in press).

DOI:10.1002/wps.20528

La paradoja de la anhedonia en el espectro de la esquizofrenia

La anhedonia, definida como disminución de la capacidad para experimentar placer, se ha considerado un síntoma central de la esquizofrenia desde las primeras descripciones del trastorno. Es longitudinalmente estable y se asocia a una gama de desenlaces clínicos desfavorables¹. Lamentablemente, las intervenciones dirigidas a este síntoma han producido beneficios mínimos y ningún fármaco ha recibido la aprobación de la US Food and Drug Administration para esta indicación.

Los avances limitados en el tratamiento eficaz de la anhedonia dan lugar en parte a una falta de claridad conceptual en torno a la índole del síntoma. La evidencia de anhedonia en la esquizofrenia ha provenido principalmente de entrevistas clínicas que indican que la mayoría de pacientes con diagnóstico de este trastorno son anhedónicos. Los profesionales clínicos por mucho tiempo han supuesto que tales autoinformes indican que los individuos con esquizofrenia tienen capacidad reducida para experimentar emociones positivas. Sin embargo, estudios basados en el laboratorio proporcionan evidencia que contradice esta noción, al indicar que los pacientes con esquizofrenia autodenotan tantas emociones positivas como controles sanos en respuesta a estímulos placenteros² y muestran respuestas neurofisiológicas íntegras en circuitos de recompensa clave durante la recepción de desenlaces de recompensa³.

Se ha planteado que esta discrepancia ostensible puede resolverse si se analizan los anclajes y sondeos utilizados en las entrevistas para síntomas negativos⁴. En la inspección detallada, resulta claro que lo que los entrevistadores están calificando es la frecuencia de conducta de búsqueda de recompensa, más que el grado en el que los pacientes disfrutaban actividades placenteras cuando las realizan. Con base en esta evidencia, lo mismo que en resultados de estudios de evaluación momentáneos, el campo gradualmente ha mudado el punto de vista de que los pacientes con esquizofrenia tienen una reducción de la capacidad hedónica. Más bien, la esquizofrenia al parecer se relaciona con un déficit de comportamiento caracterizado por una reducción en la frecuencia de actividad placentera⁴.

La desconexión entre la conducta y la capacidad hedónica se ha denominado la “paradoja de la anhedonia de gustar-querer”, y la investigación escasa que trata de determinar por qué las respuestas hedónicas aparentemente normales no se traducen en conductas motivadas dirigidas a obtener recompensas en la

esquizofrenia. Varios modelos conceptuales han tratado de dar respuesta a esta interrogante, proponiendo que las alteraciones en diversos aspectos del procesamiento de recompensa (por ejemplo, aprendizaje de reforzamiento, representación de valor, cálculo de coste de esfuerzo, previsión de recompensa), que dependen del circuito corticoestriatal, evitan que las respuestas hedónicas completamente íntegras influyan en los procesos de toma de decisiones necesarios para guiar la selección de acciones e iniciar la conducta motivada⁴. Estos modelos han recibido apoyo empírico significativo y están comenzando a influir en el desarrollo de tratamientos dirigidos a estos mecanismos subyacentes.

Sin embargo, hay una segunda “paradoja de la anhedonia” que ha surgido en años recientes. Nos referimos a esta como la “paradoja de la anhedonia del espectro de la esquizofrenia”. Específicamente, se dispone de evidencia creciente de que si bien los pacientes con esquizofrenia tienen una capacidad hedónica intacta, los individuos con esquizotipia y los jóvenes en la fase prodrómica de la enfermedad no la tienen. Las personas con esquizotipia refieren menos emociones positivas en respuesta a estímulos placenteros que los controles sanos y muestran reducción de la respuesta neurofisiológica en la recepción de desenlaces de recompensa⁵. Los jóvenes con alto riesgo clínico para psicosis también tienen una disminución en las respuestas neurofisiológicas y autonotificadas a estímulos placenteros⁶. Dado que la esquizofrenia es una forma más grave de trastorno mental en casi toda forma concebible, esta discrepancia evidente es paradójica: ¿Por qué las formas menos graves de trastornos mentales muestran deficiencias en la capacidad hedónica, mientras que la forma más grave no lo hace? A continuación analizamos algunas explicaciones plausibles, esperando promover estudios futuros dirigidos a resolver esta paradoja.

Una primera posibilidad es que los síntomas afectivos y de ansiedad produzcan una disminución de la respuesta hedónica en la esquizotipia y los jóvenes con alto riesgo clínico más que en la esquizofrenia. En congruencia con esta noción está la evidencia que indica que los jóvenes con alto riesgo clínico de psicosis y aquellos con esquizotipia tienen tasas más elevadas de depresión y ansiedad comórbida que las personas con esquizofrenia, y que la mayor gravedad de la depresión y la ansiedad se asocian a reducción de la respuesta hedónica en tales individuos⁶.

Una segunda posibilidad es que los antipsicóticos tengan un efecto normalizador en el procesamiento de la recompensa. Estudios que analizan la respuesta neural a los estímulos recompensadores en la esquizofrenia indican que los antipsicóticos de segunda generación conllevan una respuesta íntegra a los desenlaces de recompensa en el cuerpo estriado ventral⁷. Dado que los individuos con esquizotipia y los jóvenes con alto riesgo clínico de psicosis tienen muchas menos probabilidades de que se les prescriban antipsicóticos, la paradoja aparente puede reflejar efectos de medicación que resulta evidente con los trastornos más graves.

En tercer lugar, la esquizofrenia se relaciona con alteración de la cognición más grave y percepción más deficiente de la sintomatología clínica que la esquizotipia o los estados de alto riesgo clínico. Es posible que la alteración de la cognición y la introspección sean paradójicamente protectores y ocasionen que los pacientes con esquizofrenia se percaten menos de las deficiencias hedónicas que realmente pueden existir. Los individuos con esquizotipia y los jóvenes con alto riesgo clínico están en mejor posibilidad de informar con precisión su estado hedónico, debido a su mayor función cognitiva y percepción introspectiva.

En cuarto lugar, los efectos ambientales y el estrés pueden tener una mayor repercusión en los jóvenes con alto riesgo clínico para psicosis y en aquellos con esquizotipia. La esquizofrenia se relaciona con una calidad de vida empobrecida, que para muchos pacientes refleja un entorno y rutina diaria con exigencias sociales, cognitivas y afectivas restringidas. En individuos con esquizotipia y jóvenes con alto riesgo clínico, los entornos y rutinas diarias por lo general son más complejas y estresantes. Es posible que este estrés atenúe la reactividad del sistema de recompensa. En apoyo a esto, los individuos con esquizotipia parecen disfrutar de actividades solitarias, y sin embargo informan que las actividades con otras personas son estresantes, onerosas y no disfrutables⁸. Modelos animales y estudios en seres humanos respaldan la noción de una “anhedonia provocada por el estrés”⁹; sin embargo, este fenómeno todavía no se ha investigado directamente en el espectro de la esquizofrenia.

La paradoja de la anhedonia del espectro de la esquizofrenia nos remonta a los escritos originales de P. Meehl¹⁰, quien propuso que la anhedonia es uno de los varios potenciadores poligénicos que comprende el endofenotipo para la esquizotaxia. Meehl distinguió entre la anhedonia primaria y la secundaria. La anhedonia primaria se refiere a la capacidad hedónica de una persona. Esta capacidad está poligénicamente determinada y depende de la función de neurotransmisores y del circuito neural que interviene en la reactividad a la recompensa. La capacidad varía en una dimensión continua, pero puede ser taxónica en el extremo. Parece que solo una pequeña proporción de pacientes con esquizofrenia quedaría en el extremo final del proceso con-

tinuo, mientras que un número sustancialmente mayor con esquizotipia y jóvenes con alto riesgo clínico mostraría anhedonia primaria. La anhedonia primaria puede ser un factor de riesgo para la presentación de muchas formas de trastornos mentales, siendo la esquizofrenia un desenlace más frecuente que otros.

Meehl también propuso la existencia de “anhedonia secundaria”, que se mide por el informe verbal (mediante entrevista clínica o cuestionario) de la respuesta hedónica de una persona. Propuso que tales informes están influidos por la “deriva aversiva”, que refleja la acentuación de un afecto negativo como rasgo y cada vez se vuelve más prominente a medida que avanza el curso de la enfermedad. El concepto de deriva aversiva todavía no ha recibido atención empírica importante. Sin embargo, se dispone de datos derivados de estudios de laboratorio y evaluación momentánea ecológica de que las personas con espectro de la esquizofrenia muestran una acentuada emoción negativa que es contextualmente no variable². En consecuencia, incluso en casos en los que el aparato neural para la respuesta hedónica está ileso, la coactivación de la emoción negativa puede repercutir en situaciones potencialmente recompensadoras, disminuyendo el valor hedónico neto global de los estímulos que por lo demás serían compensadores.

Todavía no se ha determinado si la anhedonia secundaria se agrava con la progresión de la enfermedad. Sin embargo, una mayor frecuencia de anhedonia secundaria en la fase crónica de la esquizofrenia que en la fase más temprana de la enfermedad, podría ser otra explicación viable de la paradoja de la anhedonia del espectro de la esquizofrenia.

Gregory P. Strauss¹, Alex S. Cohen²

¹Department of Psychology, University of Georgia, Athens, GA, USA;

²Department of Psychology, Louisiana State University, Baton Rouge, LA, USA

1. Herbener ES, Harrow M. *J Abnorm Psychol* 2002;111:237-48.
2. Cohen AS, Minor KS. *Schizophr Bull* 2010;36:143-50.
3. Radau J, Schmidt A, Borgwardt S et al. *JAMA Psychiatry* 2015; 72:1243-51.
4. Kring AM, Barch DM. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24:725-36.
5. Cohen AS, Callaway DA, Najolia GM et al. *J Abnorm Psychol* 2012;121:407-15.
6. Gruber JM, Strauss GP, Dombrecht L et al. *Schizophr Res* (in press).
7. Juckel G, Schlagenhauf F, Koslowski M et al. *Psychopharmacology* 2006;187:222-8.
8. Kwapił TR, Silvia PJ, Myin-Germeys I et al. *J Res Pers* 2009; 43:103-6.
9. Pizzagalli DA. *Annu Rev Clin Psychol* 2014;10:393-423.
10. Meehl PE. *J Abnorm Psychol* 2001;110:188-93.

DOI:10.1002/wps.20529

Servicios facilitados por pacientes o expacientes a otros pacientes de salud mental en 2018: ¿En pañales o en la adolescencia?

El apoyo por otros pacientes en la actualidad se considera un componente central del sistema de asistencia a la salud conductual en países como Estados Unidos, Canadá, Australia y el

Reino Unido. Los profesionales que buscan mejorar su capacidad para promover el restablecimiento cuentan con estrategias y programas de aleccionamiento que comprenden colaboración

de otros pacientes en sus servicios (por ejemplo, el Estuche de Competencias para Promover el Restablecimiento de la Universidad de Boston).

En 2012, Davidson et al¹ caracterizaron en esta revista científica los servicios proporcionados por pacientes y expacientes a otros pacientes y señalaron que todavía estaban en pañales. Puntualizaron esto, mientras había una proliferación de trabajadores de apoyo en el campo de la salud mental, sus funciones y tareas no estaban claras y la investigación existente se enfocaba principalmente en estudios de factibilidad, a menudo con problemas metodológicos importantes. Consideramos que, después de seis años, el campo de los servicios proporcionados por otros pacientes ha madurado en grado significativo.

La investigación reciente se ha dirigido a lograr una comprensión común de funciones y posibles indicadores de calidad para los servicios por pacientes. Por ejemplo, Chinman et al² están desarrollando una medida de fidelidad de especialista de apoyo para dos áreas de contenido: los servicios proporcionados por especialistas y factores que respaldan u obstaculizan el desempeño de estos servicios. Cronise et al³ llevaron a cabo una encuesta nacional en Estados Unidos para identificar roles, tareas, contextos, adiestramiento en el trabajo y compensación que en la actualidad se ofrece a las personas con el título de “especialista de apoyo”. Descubrieron que estos servicios de apoyo, ya no son solo de trabajadores de tiempo parcial en contextos basados en la población. Datos de 597 informantes revelaron que más de un 64% trabajaba en puestos de tiempo completo en una amplia gama de contextos, incluidas organizaciones de tratamiento y medicolegales.

La incorporación de servicios de pacientes en la fuerza de trabajo de la salud mental estándar ha constatado que la mayoría se ha contratado para desempeñar funciones consideradas como específicas de una persona con experiencia en salud mental personal. Sin embargo, otros tienen puestos en los cuales no son necesarias experiencias personales de terceros, pero se consideran aditivas. Estas comprenden, por ejemplo, trabajadores de rehabilitación como coordinadores de caso, especialistas en materia laboral y tutores de tareas.

El acuerdo sobre una serie común de competencias de médicos (<https://www.samhsa.gov/brss-tacs/recovery-support-tools/peers/core-competencies-peer-workers>), que complementa una serie de guías nacionales acordadas para los servicios de apoyo de pacientes y expacientes en la salud conductual en Estados Unidos (<https://inaops.org/national-standards>), ha comenzado a surgir desde que se publicó el artículo de Davidson et al.

El apoyo de pacientes también ha evolucionado en Europa, a juzgar por los nuevos programas, que incluyen por ejemplo, los identificados por el European Union's Compass Consortium⁴ como un mejor procedimiento (por ejemplo, Peer2Peer en España), así como programas con sede en universidades, como el programa de dos años de Grado de Asociado en “Expertos por Experiencia”, en la Universidad Hanze de Países Bajos.

Las funciones o los procesos superpuestos en la totalidad de estas iniciativas indican que hay un acuerdo creciente en torno a algunas cualidades básicas singulares al apoyo por pacientes (es decir, relaciones basadas en experiencia vivida compartida/validación de conocimiento experiencial y un interés deliberado en mejorar fortalezas, esperanza y empoderamiento, entre otras cualidades).

Análisis sistemáticos recientes⁵ han confirmado que, si bien pacientes y profesionales clínicos suelen tener un desempeño relativamente similar en indicadores de resultados habituales (por ejemplo, rehospitalización, recaídas), los resultados de estos servicios de pacientes fueron mejores en aspectos como autoeficacia, esperanza, empoderamiento, compromiso y otros más relacionados con los procesos de restablecimiento.

En respuesta a críticas anteriores, la investigación sobre el apoyo de pacientes ha avanzado y cada vez hay más ejemplos de estudios bien controlados. Por ejemplo, Mahlke et al⁶, en su estudio aleatorizado controlado (RCT) de 261 pacientes, claramente indicó las tareas a realizar, especificó un adiestramiento estandarizado para pacientes y seleccionó a trabajadores con experiencias similares para apoyarlos. El estudio reveló que el apoyo de pacientes uno a uno, más el tratamiento habitual se asociaba a puntuaciones significativamente más altas de autoeficacia en el seguimiento a seis meses en comparación con el tratamiento habitual.

Las intervenciones manualizadas creadas por pacientes o dirigidas por pacientes se han multiplicado en los últimos seis años. Han hecho posible mejores estudios controlados y por tanto, han proporcionado mejor evidencia de resultados que el servicio menos bien definido de apoyo de paciente uno a uno. Por ejemplo, en un RCT, se ha observado que la Planeación de la Acción para Restablecimiento del Bienestar⁷ es más eficaz para reducir los síntomas psiquiátricos, mejorar la esperanza del participante y mejorar la calidad de vida en personas con enfermedades mentales graves y persistentes en comparación con el tratamiento habitual. Una intervención manualizada dirigida por pacientes para combatir el autoestigma fue investigada en un RCT inicial con resultados positivos⁸. Otros programas como el programa español desarrollado por pacientes, Educación: Herramienta para Combatir el Estigma y la Discriminación, se incluyen ahora en la guía de Mejores Procedimientos del European Union's Compass Consortium⁴.

Las intervenciones de asistencia sanitaria que son dirigidas por pacientes, así como el automanejo, lo mismo que el empleo de navegadores de pacientes para enlazar a individuos con enfermedades mentales a los servicios de salud, han demostrado evidencia de su eficacia⁹. Un RCT reciente de un programa denominado Hacia el Restablecimiento, Empoderamiento y Conocimiento Experiencial - TREE, desarrollado por pacientes en Países Bajos, demostró que la intervención, añadida al tratamiento habitual, es más eficaz que solo el tratamiento habitual, en lo que respecta a variables como empoderamiento, confianza en la salud mental y soledad¹⁰.

Consideradas en conjunto, el número de intervenciones manualizadas desarrolladas o dirigidas por pacientes, y el número creciente que se está estudiando en RCT, refleja el refinamiento emergente de los servicios proporcionados por otros pacientes.

Aunque todavía existen problemas de implementación y metodológicos, la mayor claridad en torno a lo que realmente es el apoyo por terceros, la mayor variedad de programas de capacitación disponible, el desarrollo actual de una escala de fidelidad, el planteamiento de competencias estandarizadas, RCT mejor diseñados y el surgimiento de intervenciones manualizadas, desarrolladas o dirigidas por terceros, son avances interesantes en el crecimiento de los servicios proporcionados por otros en los últimos seis años.

Estos avances justifican caracterizar los servicios de apoyo por pacientes y expacientes como recursos que están más allá de su

etapa en pañales. Más bien, son un campo de desarrollo y estudio establecido en fase de maduración, con grandes perspectivas para el futuro de los servicios que promueven el restablecimiento.

Marianne Farkas¹, Wilma Boevink²

¹Center for Psychiatric Rehabilitation, Boston University, Boston, MA, USA; ²Trimbos Institute, Utrecht, The Netherlands

M. Farkas reconoce el apoyo del US National Institute on Disability, Independent Living and Rehabilitation Research; la Administration for Community Living; la Substance Abuse and Mental Health Services Administration; y el Department of Health and Human Services. El contenido de este artículo no necesariamente representa la política de las entidades antes señaladas.

1. Davidson L, Bellamy C, Guy K et al. *World Psychiatry* 2012;11:123-8.
2. Chinman M, McCarthy S, Mitchell-Miland C et al. *Psychiatr Rehabil J* 2016;39:256-65.

3. Cronise R, Teixeira C, Rogers ES et al. *Psychiatr Rehabil J* 2016; 39:211-21.
4. European Union Compass Consortium. Good practices in mental health and well being. 2014. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/mental_health/.
5. Bellamy C, Schmutte T, Davidson L. *Ment Health Soc Inclusion* 2017;21:161-7.
6. Mahlke C, Priebe S, Heumann K et al. *Eur Psychiatry* 2017;42:103-10.
7. Cook JA, Copeland ME, Jonikas JA et al. *Schizophr Bull* 2012;38:881-91.
8. Russinova Z, Rogers ES, Gagne C et al. *Psychiatr Serv* 2014;65: 242-6.
9. Cabasa I, Camacho D, Velez Grau C et al. *J Psychiatr Res* 2016;84: 80-9.
10. Boevink W, Kroon H, Van Vugt Met al. *Psychosis* 2016;8:287-300.

DOI:10.1002/wps.20530

El síndrome de acumulación compulsiva ha llegado finalmente, pero hay muchos retos por delante

En 2010, el Grupo de Trabajo de Trastornos Obsesivo-Compulsivos y Relacionados del DSM-5 recomendó incluir el trastorno por acumulación compulsiva como un nuevo trastorno mental en el sistema diagnóstico¹. Después de una encuesta de expertos², un estudio de campo³ y un periodo de consulta al público, el nuevo trastorno fue aprobado para incluirse en diciembre de 2012.

A diferencia de otros cambios propuestos en el DSM-5, la separación del trastorno por acumulación del trastorno obsesivo-compulsivo (OCD) fue recibida con amplio apoyo tanto de colegas como de pacientes, quienes en gran parte consideraban que la designación de OCD no reflejaba con exactitud las experiencias de sus pacientes y las propias, respectivamente.

La aceptación incontrovertible del trastorno por acumulación compulsiva se atribuyó también a una serie de factores, incluyendo el reconocimiento de que: a) los síntomas de la mayoría de los pacientes no eran fácilmente atribuibles a otros trastornos mentales (incluido el OCD); b) hay una serie de diferencias importantes entre el trastorno por acumulación y el OCD con respecto a fenomenología de los síntomas, inicio y evolución del trastorno y correlaciones neurales, entre otras; c) los pacientes tienen menos probabilidades de responder a tratamientos del OCD basados en evidencia⁴; d) el trastorno por acumulación es un problema frecuente que afecta a personas de uno y otro género y de diferentes culturas⁵; y e) los riesgos de patologizar la conducta normal (es decir, acumulación normativa) son bajos. La inclusión planificada del trastorno por acumulación en la ICD-11⁶ es una adición bienvenida que dará lugar a un reconocimiento verdaderamente global de este trastorno discapacitante.

Los individuos con trastorno por acumulación compulsiva experimentan dificultades persistentes para deshacerse o separarse de pertenencias, independientemente de su valor real. Esto se debe a una necesidad percibida de guardar objetos y de la angustia inherente a deshacerse de ellos. Esto origina la acumulación de pertenencias que se acumulan en los lugares donde viven y comprometen sustancialmente su uso previsto, ocasionando angustia clínicamente importante o alteración. Estos síntomas no deben ser atribuibles a otro trastorno físico o mental.

La mayoría de las personas con este trastorno adquieren excesivamente artículos que no necesitan o para los cuales no tienen espacio disponible, y suelen experimentar angustia si no pueden o se les impide adquirir artículos (especificador de adquisición excesiva). Una proporción considerable de los pacientes no se percatan de sus dificultades y se muestran renuentes a buscar ayuda para sus problemas (especificador de percepción). Otros rasgos comunes del trastorno (no necesarios para el diagnóstico) son falta de decisión, perfeccionismo, evitación, postergación, dificultad para planear y organizar tareas y distracción. Algunos individuos viven en condiciones insalubres de diversos grados que pueden ser una consecuencia lógica de espacios intensamente abarrotados o relacionados con dificultades para planeación y organización. Las personas con el trastorno pueden experimentar conflictos con vecinos o arrendadores, y no son raros los procedimientos jurídicos en referencia a desalojos o pérdida de la custodia de hijos.

El trastorno por acumulación compulsiva afecta por lo menos al 1,5% de hombres y mujeres⁵. La mayoría de pacientes por lo general acuden a la atención de los servicios cuando están en su década de los 50, pero los síntomas pueden surgir primero mucho antes, durante la adolescencia. Los síntomas por lo general comienzan a interferir en el funcionamiento cotidiano del individuo hacia mediados de los 20 y producen alteración clínicamente importante hacia mediados de los 30⁷. Suele comunicarse un agravamiento progresivo de los síntomas en cada década de vida⁷. Una vez que comienzan los síntomas, la evolución del trastorno por acumulación suele ser crónica, y pocos individuos informan una evolución de aparición y desaparición⁷. Como cabe esperar de un trastorno recién reconocido, las causas del trastorno por acumulación en gran parte se desconocen, pero estudios en gemelos indican que son importantes los factores de riesgo genético y ambientales⁸. Los vínculos anecdóticos entre la privación material (por ejemplo, pobreza en la infancia) y el trastorno por acumulación compulsiva no han recibido apoyo en la literatura.

El diagnóstico se suele establecer con base en una entrevista directa para establecer si la persona cumple los criterios diagnósticos.

Dado que la acumulación obsesiva puede no ser siempre el motivo inicial de la consulta, los profesionales clínicos a menudo deben hacer preguntas directas como “¿le resulta difícil deshacerse o separarse de pertenencias?” o “¿Tiene un gran número de pertenencias que se acumulen o abarrotan las habitaciones principales de su casa?” Una visita al domicilio es recomendable para la evaluación del abarrotamiento, la alteración y los riesgos asociados. Si no es factible una visita al domicilio, el profesional clínico ha de tratar de obtener información adicional de informantes fiables, como un cónyuge o un pariente (con el consentimiento del paciente). Esto es muy importante para las personas con percepción limitada, pues pueden subestimar la magnitud y las consecuencias de sus dificultades. La valoración ha de incluir una evaluación minuciosa del riesgo. Se ha de prestar atención a los posibles riesgos de incendio, el riesgo de avalanchas de objetos acumulados, la infestación por roedores o insectos y las condiciones de vida insalubres que plantean un riesgo para la salud. Además, es importante establecer si otras personas vulnerables (por ejemplo niños, personas de edad avanzada) viven con la persona que acumula en forma compulsiva.

Pocos estudios sobre tratamiento han incluido específicamente a individuos que cumplen los criterios del síndrome de acumulación compulsiva establecidos en el DSM-5 y, por consiguiente, son incompletos los datos para guiar la elección del tratamiento. En la actualidad, la intervención con la base de evidencia más sólida para el trastorno es un tratamiento psicológico multicomponente que está basado en un modelo cognitivo conductual⁹. La intervención comprende: sesiones en el consultorio y el domicilio; métodos de entrevista motivacional para abordar la ambivalencia en torno al tratamiento; aleccionamiento sobre la acumulación obsesiva; establecimiento de objetivos; aleccionamiento en habilidades para organizar, toma de decisiones y solución de problemas; exposición a selección, eliminación y no adquisición; y estrategias cognitivas para facilitar este trabajo. Esta intervención se ha evaluado en algunos estudios clínicos controlados y los resultados han sido promisorios. Sin embargo los resultados son moderados y no está claro el pronóstico a largo plazo¹⁰.

Aunque el reconocimiento oficial del trastorno por acumulación obsesiva como un trastorno mental legítimo es un enorme paso en la dirección correcta, hay múltiples retos por delante, algunos relacionados con el trastorno en sí y otros con la investigación limitada sobre los tratamientos eficaces y el desarrollo de servicios. Algunas dificultades relacionadas con el paciente consisten en que muchas personas tienen una percepción limitada de sus dificultades y de manera activa o pasiva se resisten a

la intervención. Incluso pacientes con buena percepción tienen vergüenza profunda y se sienten estigmatizados, de manera que es posible que no busquen ayuda para sus dificultades.

Desde que el trastorno se incluyó en el DSM-5 la investigación ha sido lenta. Las opciones de tratamiento actual son muy limitadas y solo están disponibles en algunas clínicas universitarias de todo el mundo. El trastorno a menudo se infradiagnostica. Cuando se diagnostica correctamente, los colegas tienen opciones limitadas o ninguna para remitir a los pacientes. Las clínicas de trastorno obsesivo-compulsivo regular o del trastorno por ansiedad no están equipadas adecuadamente para manejar las intervenciones conductuales intensivas que exigen visitas al domicilio durante periodos prolongados.

Estas dificultades solo pueden afrontarse con inversiones sustanciales en investigación en campos estratégicos clave: estudios de prevalencia y costo de la enfermedad; mejor detección y reducción del estigma; desarrollo del tratamiento; desarrollo de servicio y desarrollo de los modelos legislativos que ayuden a reconciliar los derechos y necesidades de los pacientes (que necesitan pero que no desean ayuda) con los de sus dependientes (por ejemplo, hijos), vecinos o propietarios de inmuebles que pueden verse afectados de manera adversa por el trastorno.

David Mataix-Cols, Lorena Fernández de la Cruz

Centre for Psychiatry Research, Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

1. Mataix-Cols D, Frost RO, Pertusa A et al. *Depress Anxiety* 2010;27:556-72.
2. Mataix-Cols D, Fernandez de la Cruz L, Nakao T et al. *Psychol Med* 2011;41:2475-84.
3. Mataix-Cols D, Billotti D, Fernandez de la Cruz L et al. *Psychol Med* 2013;43:837-47.
4. Bloch MH, Bartley CA, Zipperer L et al. *Mol Psychiatry* 2014;19:1025-30.
5. Nordstam AE, Reichenberg A, Hatch SL et al. *Br J Psychiatry* 2013;203:445-52.
6. Stein DJ, Kogan CS, Atmaca Met al. *J Affect Disord* 2016;190:663-74.
7. Tolin DF, Meunier SA, Frost RO et al. *Depress Anxiety* 2010;27:829-38.
8. Iervolino AC, Perroud N, Fullana MA et al. *Am J Psychiatry* 2009;166:1156-61.
9. Frost RO, Hartl TL. *Behav Res Ther* 1996;34:341-50.
10. Thompson C, Fernandez de la Cruz L, Mataix-Cols D et al. *Asian J Psychiatry* 2017;27:53-66.

DOI:10.1002/wps.20531

Ampliación de los tratamientos psicológicos para trastornos mentales comunes: un llamado a la acción

Se recomiendan los tratamientos psicológicos con apoyo empírico —que abarcan psicoterapias interpersonales, cognitivas y conductuales— como intervenciones de primera opción para abordar la morbilidad importante de la depresión, la ansiedad y los trastornos relacionados con el estrés en todo el mundo. No obstante, siguen siendo inaccesibles para la gran mayoría de la población mundial, tanto en los países con bajos ingresos como con medianos ingresos (LMIC), en los que menos del 5% de las personas con trastorno depresivo mayor recibe tratamiento mínimamente adecuado¹, y en países con altos ingresos (HIC), donde la cifra correspondiente llega solo a un 20%¹.

Esta brecha de tratamiento masiva para tal tratamiento eficaz no tiene precedente en medicina y, como lo demuestra la experiencia de los HIC, no es simplemente un reto que puedan abordar más profesionales de la salud mental. Aquí resumimos una gama de posibles estrategias a través de las cuales estos tratamientos pueden ampliarse para lograr su potencial pleno y reducir la morbilidad global de trastornos mentales comunes.

Tres obstáculos principales impiden la aplicación de tratamientos psicológicos: la falta de profesionales capacitados, el acceso limitado y la escasa demanda de atención psiquiátrica. Cada uno es un obstáculo en casi todos los países, pero todos tienen soluciones viables basadas en evidencia.

Si suponemos que un profesional “capacitado” es un profesional sanitario que ha sido capacitado en una de las disciplinas de salud mental (trabajo social, psicología o psiquiatría), entonces no hay posibilidad de superar la primera dificultad. Hay enormes brechas entre las cifras necesarias y las reales de profesionales en salud mental en todos los países. Además, los métodos que se suelen utilizar para capacitar a estas personas especializadas son costosos, dilatados y exigen que otro especialista incluso más experimentado realice supervisión periódica durante un periodo prolongado.

Una estrategia eficaz para abordar este obstáculo es “compartir tareas” o capacitar a profesionales no especializados —es decir, individuos sin capacitación formal o formación en atención psiquiátrica— para que administren tratamientos psicológicos breves de baja intensidad. El concepto de los profesionales no especializados se originó en los movimientos para-profesionales en Estados Unidos y el Reino Unido. Comprenden licenciadas en enfermería, trabajadoras sociales de la comunidad, maestros y otros, y son elegidos debido a su disponibilidad, bajo costo, acceso a la población y vínculos estrechos con la población que atienden². Los profesionales no especializados en los LMIC no solo pueden capacitarse para proporcionar tratamiento (y con la misma eficacia que los especialistas en los HIC^{2,3}, sino que las evaluaciones recientes demuestran que pueden asegurar una gran calidad de tratamiento a través de la supervisión dirigida por terceros⁴. Esto, a su vez, aborda el cuello de botella de la necesidad de supervisión proporcionada por especialistas en la salud mental.

La evidencia reciente también establece claramente que utilizar una serie central de “elementos” de tratamiento comunes (como

activación conductual, exposición, habilidades para solución y comunicación de problemas) puede reducir la complejidad de tener que aprender diversos paquetes de tratamiento psicológico para los fenotipos clínicos específicos (como los trastornos depresivos, la ansiedad y los relacionados con el estrés). Por ejemplo, el estudio COBRA en el Reino Unido demostró que los trabajadores de la salud mental subalternos sin capacitación formal previa en los servicios de salud mental proporcionaban con éxito un paquete de tratamiento que se enfocaba en el elemento central de la activación conductual. Los resultados demostraron eficacia equivalente para reducir la gravedad del síntoma depresivo de los especialistas que administraban ciclos más prolongados de psicoterapia cognitiva conductual⁵. Asimismo, en la India, consejeros legos capacitados durante tres meses para administrar una versión culturalmente adaptada de la activación conductual, lograron tasas de remisión mejores y resultados sostenidos en pacientes de atención primaria con depresión moderadamente grave a grave⁶.

El segundo obstáculo es el acceso limitado a tratamientos psicológicos. En la mayoría de los países los tratamientos psicológicos son accesibles únicamente a una minoría de individuos que puede pagar el tratamiento privado o que son respaldados por programas de seguro generosos. Por otra parte, estos tratamientos centrados en el profesional pueden administrarse frente a frente, en instalaciones especializadas urbanas y en un momento en que es más adecuado para el profesional. En cambio, las soluciones basadas en evidencia implican la administración de tratamientos psicológicos en contextos y momentos que son cómodos para el paciente (por ejemplo, en el domicilio y durante el fin de semana). Además, el empleo de la telemedicina y otras plataformas digitales puede facilitar esta flexibilidad, así como el autotratamiento con guía. La administración de un tratamiento a través de una plataforma digital puede tener la misma eficacia que el tratamiento en persona, pero es preferida por el receptor y con mejores resultados sostenidos⁷. Además, evaluaciones recientes han demostrado que los terapeutas pueden capacitarse con eficiencia a través de plataformas digitales⁸.

En todos los contextos, estas soluciones factibles y rentables pueden ser muy útiles para individuos con capacidad financiera, social o física limitada para viajar a los centros de salud, como madres con lactantes, individuos con discapacidades físicas o personas que están confinados al hogar por varios motivos, incluida la repercusión de los trastornos mentales.

En tercer lugar, existe una escasa demanda de intervenciones psicológicas, sobre todo de clases sociales más bajas y minorías étnicas, y la retención del tratamiento de la mayor parte de los tratamientos psicológicos es inferior a 50% en casi todas las poblaciones de pacientes. Las soluciones a estos problemas reflejan las enseñanzas aprendidas de un modelo de participación de la comunidad utilizado para la psicosis⁹. Cada vez hay más evidencia de los beneficios de: adoptar una perspectiva “comunitaria” al desarrollar y designar servicios de salud mental; evitar las designaciones biomédicas y utilizar los

propios modelos explicativos de los pacientes; dirigirse a los factores sociales determinantes al mismo tiempo que los síntomas psicológicos; e involucrar las relaciones y recursos de los individuos, incluyendo su pareja y comunidad en general. Además, un enfoque de elementos también es probable que sea más aceptable, pues es breve, enfocado y comprende dominar solo una serie limitada de habilidades.

A pesar de la base de evidencia creciente que respalda innovaciones interesantes, el acceso a tratamientos psicológicos sigue siendo una excepción. Un ejemplar singular de ampliación de estos tratamientos es el IAPT (Mejorando el Acceso a los Tratamientos Psicológicos) del Reino Unido. Los servicios de IAPT tratan a más de 537.000 pacientes con depresión y ansiedad cada año, capacitan a profesionales no especialistas y especialistas con cursos breves acreditados, y evalúan el progreso de casi todos los pacientes (98%) utilizando un sistema de vigilancia de resultados similar¹⁰. Sus resultados demuestran que los modelos de asistencia gradual son clínicamente eficaces, facilitan tiempos de espera breves para mejorar la asistencia a los pacientes y en última instancia, incrementan la colaboración entre terapeutas y pacientes.

Para integrar y optimizar nuevos modelos de asistencia, más allá de un especialista en salud mental que proporciona atención individual, debemos desarrollar, implementar y evaluar sistemas de asistencia graduales. Como lo demuestra IAPT, este modelo asistencial consistiría en dos niveles: una entrada, un paso de baja intensidad (Paso 1) para la mayoría de pacientes con síntomas leves a moderados; y un paso de gran intensidad (Paso 2) para la minoría de pacientes que presentan síntomas graves y no responden al primer paso.

El Paso 1 implicaría la auto-atención guiada o profesionales no especializados que realizan una gama de tareas como detección sistemática, administración de tratamientos psicológicos breves basados en evidencia y actuar como coordinadores de casos para vincular al paciente al médico de familia y a los especialistas en salud mental u otras disciplinas. En el Paso 2, los especialistas de salud mental tratan la gama más grave de estos trastornos, vigilan el uso y apego a la medicación cuando es apropiado, y garantizan la calidad del tratamiento mediante la capacitación y supervisión de profesionales no especialistas.

Este modelo de asistencia gradual resalta los enfoques centrados en el paciente y la colaboración con las comunidades locales.

Esto incluye recibir la participación sobre cómo podría administrarse mejor el tratamiento a fin de reducir los obstáculos administrativos, e involucrar a los defensores de los pacientes en la planeación y la mejora de la navegación en los sistemas existentes. Además, podemos abordar específicamente factores de riesgo relevantes que se presentan simultáneamente a través de programas de salud integrados, como plataformas parentales, intervenciones en enfermedades crónicas y tratamiento basado en la población. Al hacerlo, también tenemos la oportunidad de llegar a grupos marginados que típicamente pueden no buscar atención médica mental.

Hacemos un llamado a la comunidad de salud mental en general para que acepte estas estrategias basadas en evidencia en las plataformas de asistencia sanitaria sistemática como un enfoque rentable, para reducir la brecha de tratamiento sorprendentemente enorme para los trastornos mentales comunes en todo el mundo.

Daisy R. Singla^{1,2}, Giuseppe Raviola^{3,4}, Vikram Patel^{3,5}

¹Department of Psychiatry, University of Toronto and Sinai Health System, Toronto, ON, Canada; ²Lunenfeld-Tanenbaum Research Institute, Toronto, ON, Canadá; ³Department of Global Health & Social Medicine, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; ⁴Boston Children's Hospital, Boston, MA, USA; ⁵Sangath, Alto Porvorim, Goa, India

Los autores desean agradecer a R. Maunder por sus aportaciones a esta carta.

1. Thornicroft G, Chatterji S, Evans-Lacko S et al. *Br J Psychiatry* 2017;210:119-24.
2. Singla DR, Kohrt B, Murray LK et al. *Annu Rev Clin Psychol* 2017; 13:149-81.
3. Cuijpers P, Karyotaki E, Reijnders Met al. *World Psychiatry* 2018; 17:90-101.
4. Singla DR, Weobong B, Nadkarni A et al. *Behav Res Ther* 2014; 60:53-9.
5. Richards DA, Ekers D, McMillan D, et al. *Lancet* 2016;388:871-80.
6. Patel V, Weobong B, Weiss HA et al. *Lancet* 2017;389:176-85.
7. Andrews G, Cuijpers P, Craske MG et al. *PLoS One* 2010;5:e13196.
8. Fairburn CG, Allen E, Bailey-Straebler S et al. *J Med Internet Res* 2017;19:e214.
9. Hunter A, Riger S. *J Community Psychol* 1986;14:55-71.
10. Clark DM, Canvin L, Green J et al. *Lancet* 2018;391:679-86.

DOI:10.1002/wps.20532

Progreso en el desarrollo de una clasificación de los trastornos de la personalidad para la ICD-11

Al asignar a un grupo de trabajo para encargarse de desarrollar las recomendaciones en el campo de los trastornos de personalidad (PD) para la ICD-11, el Departamento de Salud Mental y Abuso de Sustancias de la Organización Mundial de la Salud (WHO) resaltó varios problemas con la clasificación de los PD en la ICD-10.

En primer lugar, los PD al parecer se infradiagnosticaban sustancialmente en relación con su prevalencia en individuos con otros trastornos mentales. En segundo lugar, de los 10 PD específicos, solo dos (trastorno de la personalidad emocionalmente inestable de tipo límite y trastorno disocial de la personalidad) se registraron con alguna frecuencia en las bases de datos disponibles para el público. En tercer lugar, las tasas de comorbilidad fueron extremadamente elevadas y la mayoría de

los individuos con trastornos graves cumplían los requisitos para múltiples PD. En cuarto lugar, la descripción característica del PD como persistente durante muchos años no fue compatible con la evidencia disponible sobre su falta de estabilidad temporal.

Por consiguiente, la WHO pidió al grupo de trabajo considerar cambios en la conceptualización básica de los PD y que específicamente explorase la utilidad y la factibilidad de un enfoque dimensional. Al mismo tiempo, la WHO resaltó que cualquier sistema de clasificación de los PD para la ICD-11 debe ser utilizable y útil para los profesionales de la salud en contextos de más bajos recursos que no son profesionales de la salud mental especializados con alto grado de capacitación¹.

El grupo de trabajo, bajo el liderazgo de P. Tyrer tomó con gran seriedad las peticiones de la WHO para desarrollar su propuesta para la ICD-11. El PD se conceptuó en términos de una dimensión general de gravedad, con variación de personalidad normal y dificultad subumbral de la personalidad. Después de cumplir los requisitos generales para un diagnóstico de PD, a un individuo se le asignaría un diagnóstico de PD leve, moderado o grave con base principalmente en el grado de disfunción interpersonal y el riesgo de dañarse a sí mismo o a otros. Los PD específicos de la ICD-10 fueron abandonados del todo a favor de cinco amplios dominios de rasgo basados en la literatura científica sobre la personalidad; a saber: afectividad negativa, desinhibición, desprendimiento, disocialidad y anancastia.

Las descripciones de la propuesta del grupo de trabajo ulteriormente fueron publicadas en revistas científicas especializadas y más generales^{3,4}. Cabe hacer notar que aunque la esencia de la propuesta para la ICD-11 conceptualmente fuese compatible con lo que resultó ser el “modelo alternativo” del diagnóstico de PD en el DSM-5, el grupo de trabajo recomendó no adoptar este modelo para la ICD-11 pues se observó que era demasiado complicado de implementar en casi todos los contextos clínicos de todo el mundo.

La WHO se percató de inquietudes importantes de algunos miembros de los profesionales practicantes y algunos investigadores de PD sobre diversos aspectos de la propuesta. Esto condujo a una reunión de la WHO con los representantes de la Sociedad Europea para el Estudio de Trastornos de la Personalidad (ESSPD), la Sociedad Internacional para el Estudio de los Trastornos de la Personalidad (ISSPD) y la Sociedad Norteamericana para el Estudio de los Trastornos de la Personalidad (NASSPD). Recientemente se ha publicado una descripción de las inquietudes de miembros de la dirigencia de estas organizaciones en torno a la propuesta del grupo de trabajo original⁵, aunque estas inquietudes no sean universales⁶. No obstante, la WHO consideró que era importante tratar de implementar un proceso que ayudara a evitar más divisiones y acritud en este campo.

Por consiguiente, la WHO convocó a un grupo de trabajo integrado por miembros asignados por ISSPT/ESSPD/NASSPD y miembros del grupo de trabajo original, al que se le pidió que formulara recomendaciones para dar respuesta a las inquietudes. A través de charlas durante varios meses, resultó claro que los representantes de ISSPD/ESSPD/NASSPD estaban dispuestos a aceptar un modelo dimensional de los PD, pero consideraban que el que se había propuesto proporcionaba información insuficiente para la naturaleza de la alteración de la personalidad individual para brindar apoyo a la conceptualización de casos, selección de tratamiento y manejo.

El otro problema importante que se abordó fue la situación diagnóstica del PD límite. Algunas investigaciones señalan que el PD límite no es una categoría independientemente válida, sino más bien un marcador heterogéneo de la gravedad del PD^{7,8}. Otros investigadores consideran el PD límite como una entidad clínica válida y distintiva, y sostienen que 50 años de investigación respaldan la validez de la categoría⁹. Muchos profesionales clínicos parecen estar armonizados con la última postura. Ante la falta de datos más definitivos, parece haber escasa esperanza de dar cabida a estos puntos de vista opuestos. Sin embargo, la WHO tomó con seriedad las inquietudes expresadas en el sentido de que podría perjudicarse seriamente el acceso a

los servicios para pacientes con PD límite, que cada vez se ha logrado más en algunos países con base en los argumentos de la eficacia del tratamiento.

En septiembre de 2017, el Grupo de Trabajo sostuvo una reunión en persona en Heidelberg, Alemania, con el liderazgo y apoyo de S.C. Herpertz, entonces Presidente de la ISSPD. El propósito de la reunión fue desarrollar propuestas específicas para modificaciones a las directrices de la ICD-11 que abordaran los problemas de interés. Los principales cambios recomendados fueron los siguientes:

- *Incorporación sistemática del autofuncionamiento en las guías diagnósticas centrales para el PD.* El PD se conceptúa como una alteración persistente caracterizada por problemas en el funcionamiento de aspectos del yo (por ejemplo, identidad, autoestima, exactitud de autoconcepto, autodirección) o disfunción interpersonal.
- *Una operacionalización del PD sustancialmente enriquecida y más clínicamente informativa de la gravedad PD.* El grado y la ubicuidad de las alteraciones del funcionamiento de aspectos del yo; de disfunción interpersonal en diversos contextos y relaciones (por ejemplo, relaciones románticas, escuela/trabajo, paterno-filial, familia, amistades, contextos de terceros); de manifestaciones emocionales, cognitivas y conductuales de la disfunción de la personalidad; así como la angustia asociada o la alteración funcional se han de tomar en cuenta para determinar la gravedad en individuos que cumplen los requisitos diagnósticos generales para el PD.
- *Una operacionalización de los calificadores de rasgos sustancialmente más enriquecida y más clínicamente informativa.* Cada uno debería describir la característica central del dominio de rasgo, seguida de una descripción de las manifestaciones comunes de este dominio en individuos con PD
- *Una descripción completa del PD incluye la calificación de la gravedad y los criterios de dominio de rasgo aplicables.* La WHO reconoce que no será factible llevar a cabo tal evaluación completa en todos los contextos.
- *Disposición de un criterio calificador opcional para el “patrón límite”.* Este criterio calificador puede mejorar la utilidad clínica al facilitar la identificación de individuos que pueden responder a determinados tratamientos psicoterapéuticos. Es una cuestión empírica si proporcionará información que no es redundante con los calificadores de dominio de rasgo.

Una revisión de las guías diagnósticas para los PD con base en las recomendaciones anteriores fue aprobada por el Grupo de Trabajo de la ICD-11 y los representantes de ISSPD/ESSPD/NASSPD. Estas guías están disponibles para análisis y comentario en <http://gcp.network>, y ahora se están utilizando en pruebas de campo.

Geoffrey M. Reed

Department of Mental Health and Substance Abuse, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Los puntos de vista expresados en esta carta corresponden a los del autor y no necesariamente representan políticas o posturas oficiales de la WHO. Los miembros del Grupo de Trabajo para el PD de la ICD-11 fueron P. Tyrer (Presidente), R. Blashfield, I.A. Clark (enlace con el DSM), M.I. Crawford, A. Farnam, A. Fossati, Y. -R. Kim, N. Koldobsky, D. Letic-Tosevsky, R. Mulder, D. Ndeti y M. Swales. Los representantes de ISSPD/ESSPD/NASSPD fueron S.C. Herpertz, M. Bohys, S.K. Huprich y C. Sharp. La WHO agradece las contribuciones importantes de L.A. Clark y M.B. First a la revisión de las guías diagnósticas antes descritas.

1. International Advisory Group for the Revision of ICD-10 Mental and Behavioural Disorders. *World Psychiatry* 2011;10:86-92.
2. Krueger RF, Markon KE. *Annu Rev Clin Psychol* 2014;10:477-501.
3. Tyrer P, Crawford M, Mulder R et al. *Personal Ment Health* 2011;5:246-59.
4. Tyrer P, Reed GM, Crawford MJ. *Lancet* 2015;385:717-26.
5. Herpertz SC, Huprich SK, Bohus Met al. *J Pers Disord* 2017;31:577-89.
6. Hopwood SJ, Kotov R, Krueger RF et al. *PersonalMent Health* 2018;12:82-6.
7. Sharp C, Wright AGC, Fowler JC et al. *J Abnorm Psychol* 2015;124:387-98.
8. Williams TF, Scalco MD, Simms LJ. *Psychol Med* 2018;48:834-84.
9. Clarkin JF, Lenzenweger MF, Yeomans F et al. *J Pers Disord* 2007;21:474-99.

DOI:10.1002/wps.20533

Trastornos neurocognitivos en la ICD-11: el debate y su resultado

En la ICD-11, los capítulos “06. Trastornos mentales, conductuales o del neurodesarrollo”, y “08. Enfermedades del sistema nervioso” van a incluir, respectivamente, los agrupamientos de “Trastornos neurocognitivos” y “Trastornos con alteración neurocognitiva como una característica principal”. Las inquietudes en torno a la asignación “incorrecta” de las demencias en el sistema diagnóstico habían producido muchas reacciones críticas de parte de los profesionales de la salud mental, debido a las consecuencias adversas previstas para el tratamiento y la asistencia. Aquí resumimos los antecedentes y el desenlace de estas reacciones.

A finales de 2016, la Organización Mundial de la Salud (WHO) movió las categorías de la demencia –contrarias a la ubicación “tradicional” de las manifestaciones clínicas en la ICD-10 (F00-F03)– del capítulo 06 al capítulo 08 del borrador de la ICD-11. Este paso, siguiendo la propuesta del Grupo Asesor en Temas de Neurología, generó notas de protesta por escrito de casi dos docenas de asociaciones científicas nacionales e internacionales, principalmente de psiquiatría, psiquiatría geriátrica, psicología y otra fuerza de trabajo de salud mental. A principios de 2017 la WHO corrigió el paso previo en el que las categorías de demencia se movieron de nuevo al capítulo 06.

¿Cuál es la justificación de estos cambios? De acuerdo con la Guía de Referencia de la ICD-11, los principios de guía para “asignación de entidades” consisten en “mantener la integridad estructural y funcional” de la clasificación y “conservar la congruencia con las versiones previas”. La clasificación se debería cambiar solo con una “justificación sólida”, y las categorías deberían mantenerse en su “ubicación heredada “si “podían supuestamente estar en dos o más lugares».

Los trastornos neurocognitivos como la demencia de Alzheimer están siendo clasificados en la ICD-10 y de acuerdo con el sistema de espadita-asterisco, quedando la manifestación clínica en el capítulo F (F00*) y la etiología en el capítulo G (G30†). En la ICD-11, de acuerdo con esta “ubicación heredada”, la demencia de Alzheimer se debiera seguir clasificando tanto en el capítulo 06 (“trastornos”) por su manifestación como en el capítulo 08 (“enfermedades”) por su etiología, utilizando la nueva codificación subsiguiente a la coordinación.

Pese al conocimiento creciente sobre etiopatogenia y biomarcadores, las demencias en general todavía se diagnostican clínicamente y se clasifican de acuerdo con su manifestación. La propuesta para moverlas al capítulo 08 puede haberse confundido por concepto o malinterpretado por la WHO, aunque el propósito final de clasificar entidades patológicas es en realidad aprovechar principalmente las causas y los sistemas corporales y disfuncionales y no solo basarse en las manifestaciones clínicas. Pese a la sentencia de Griesinger, “la enfermedad mental es una enfermedad del cere-

bro”¹, y aunque la participación de la disfunción del cerebro cada vez se reconoce más y es importante de tomar en cuenta, casi todos los trastornos “mentales” no pueden tratarse como “trastornos del cerebro” o enfermedades con patología cerebral monocausal.

Los argumentos contra el cambio de las demencias al capítulo 08 se estaban refiriendo a cuestiones de manejo por la WHO (un movimiento contrario a la recomendación conjunta de los Grupos Asesores en Temas de Salud Mental y Neurología), problemas conceptuales y metodológicos (falta de evidencia para el cambio; la necesidad de un enfoque biopsicosocial en la asistencia integrada), problemas de tratamiento y servicio (que dan lugar a limitación del acceso a la asistencia; importancia de medidas neuropsicológicas frente a biomédicas en el tratamiento y la asistencia), problemas profesionales e interdisciplinarios (variación internacional en responsabilidad de especialidades, pero por lo general un rol importante de los psiquiatras en el tratamiento y la asistencia; importancia de mantener el equilibrio entre las disciplinas), problemas económicos (problemas con el reembolso por las compañías de seguro en varios países cuando la demencia se retira del capítulo de trastornos mentales y de conducta), problemas psicopatológicos (los síntomas conductuales no pertenecen a la sección de “neurología”, y a la vez representan una morbilidad importante para pacientes y cuidadores y de ahí un interés importante por el tratamiento), y analogías en la clasificación de ICD-11 (por ejemplo, capítulos sobre enfermedades cardiovasculares, infecciosas y endocrinológicas).

Como un resultado del debate, la WHO ha movido las demencias de nuevo a los trastornos mentales en el capítulo 06, de manera análoga a la ICD-10 y el DSM-5. El capítulo 08 abarca en su sección neurocognitiva únicamente “enfermedades”, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, que pueden asociarse por la codificación post-coordinación con “6E00 Demencia debida a enfermedad de Alzheimer”. Las opciones para la codificación post-coordinación ahora también se han implementado para “6D91” Trastorno neurocognitivo leve (F06.7 en la ICD-10), que puede asociarse a alguna de las enfermedades del capítulo 08 o a enfermedades clasificadas en otra parte, como resultado de comentarios por la Japanese Society of Psychiatry and Neurology (JSPN), la German Association of Psychiatry and Psychotherapy y la American Psychiatric Association.

Otra propuesta de la JSPN fue la introducción de criterios especificadores para síntomas conductuales en el diagnóstico de las demencias, dada su alta morbilidad para los pacientes y cuidadores. Esto fue implementado por la WHO bajo “6E20 Trastornos conductuales o psicológicos en la demencia”.

En conclusión, hemos atestiguado desenlaces satisfactorios de un proceso interactivo mundial con la WHO al clasificar los tras-

tornos neurocognitivos tomando en cuenta la utilidad clínica². Para mantenerse al día en el estado de la ciencia siempre en desarrollo, la ICD-11 necesitará adaptación constante, por ejemplo, tomando en cuenta el avance en la clasificación preclínica de la demencia de Alzheimer y el diagnóstico basado en biomarcadores³.

Wolfgang Gaebel^{1,2}, Frank Jessen^{3,4}, Shigenobu Kanba^{5,6}

¹Department of Psychiatry and Psychotherapy, Medical Faculty, Heinrich-Heine University, Düsseldorf, Germany; ²WHO Collaborating Centre on Quality Assurance and Empowerment in Mental Health, Düsseldorf, Germany; ³Department of Psychiatry, Medical Faculty, University of Cologne, Cologne, Germany; ⁴German Center for Neurodegenerative Diseases, Bonn, Germany; ⁵Department of Neuropsychiatry,

Kyushu University, Fukuoka, Japan; ⁶Japanese Society of Psychiatry and Neurology, Tokyo, Japan

A menos que se declare específicamente, los puntos de vista expresados en esta carta son los de los autores y no representan las políticas oficiales o posturas de la WHO.

1. Griesinger W. Die Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten für Ärzte und Studierende, Vol.1. Stuttgart: Krabbe, 1845.
2. Reed GM. Prof Psychol Res Pr 2010;41:457-64.
3. Dubois B, Hampel H, Feldman HH et al. Alzheimers Dement 2016;12:292-323.

DOI:10.1002/wps.20534

Intervenciones digitales en problemas graves de salud mental: enseñanzas del desarrollo y estudio de Actissist

Los problemas graves de salud se caracterizan por recaídas repetidas y sin embargo el acceso oportuno al tratamiento sigue siendo problemático¹. Dentro de los sistemas asistenciales actuales, la implementación de tratamiento mediante citas programadas puede dar lugar a que se pasen por alto signos de advertencia o que se traten en una etapa demasiado tardía. Reconociendo la necesidad de soluciones innovadoras, oportunas y eficientes para mejorar la rapidez y la calidad de la implementación del tratamiento, se están desarrollando estrategias digitales en todo el mundo².

Con base en el modelo cognitivo de la psicosis y tras un periodo prolongado de codiseño con pacientes e interesados, desarrollamos Actissist³, una aplicación para teléfono inteligente fundamentada en la teoría que se dirige a aspectos problemáticos en la psicosis temprana. Actissist utiliza diálogos de pregunta y respuesta con un diseño ramificado para proporcionar retroalimentación cognitiva e informada en la conducta a participantes, basándose en la información que ingresan en la aplicación. Esta también contiene un menú de opciones multimedia (por ejemplo, enlaces a sitios externos, anécdotas de pacientes, sesiones de relajación), concebidas para complementar y apoyar la retroalimentación desde los dominios de intervención.

En un estudio comparativo aleatorizado, a ciego único, de prueba de concepto, 36 pacientes con psicosis temprana fueron aleatorizados para recibir Actissist más tratamiento habitual (N = 24) o Clin-Touch⁴, una aplicación para la monitorización de síntomas más tratamiento habitual (N = 12) durante 12 semanas, con seguimiento por un asesor con enmascaramiento a las 12 y 22 semanas³. Los participantes fueron reclutados en el curso de 7 meses en varios servicios de intervención temprana para la psicosis en el noroeste de Inglaterra.

Casi dos tercios (38/59; 64,4%) de las personas remitidas participaron en el estudio. Observamos que Actissist era factible (75% de los participantes la utilizaron por lo menos una vez al día durante el periodo de intervención de 12 semanas; 97% de los participantes permanecieron en el estudio hasta el final), aceptable (90% de los participantes declararon que recomendarían Actissist a otras personas en la misma posición) y exenta de riesgo (no se observaron efectos adversos importantes relacionados con el estudio). Los efectos del tratamiento a las 12 semanas favorecieron al grupo con Actissist, con una magnitud de efecto estandarizada de D de Cohen de -0,85 (IC del 95: -1,44 a -0,25)

para una puntuación total en la escala de síndrome positivo y negativo, y de -0,65 (IC 95%: -1,28 a -0,02) para la puntuación total en la Escala de Calgary de Depresión para Esquizofrenia.

Se está evaluando la siguiente etapa de Actissist en un estudio aleatorizado comparativo (RTC) potenciado. Sin embargo, hay en la actualidad varios retos claros tanto para la conducción de los RCT estándar en este campo como para la implementación de las intervenciones de salud digital en el ejercicio clínico ordinario. En los RTC estandarizados, la intervención se fija al inicio del estudio y no se permite su modificación durante el mismo. En el caso de muchos fármacos que se están investigando o de intervenciones complejas esto es adecuado. Sin embargo, esto resulta problemático para las intervenciones de salud digital a causa del ritmo de cambio en la tecnología. Quizá la intervención al inicio del estudio puede hacer que la tecnología resulte desfasada o incluso obsoleta para el tiempo en que se dispone de los resultados del estudio. Las intervenciones adaptativas, que están concebidas para optimizar de manera sistemática y eficiente las intervenciones conductuales, podrían ser una posible solución a este problema⁵.

Por otra parte, el éxito de las intervenciones de salud digital no está determinado únicamente por la participación del paciente; en última instancia estará determinado por los pacientes y el personal, los cuales son usuarios terminales clave. Hemos observado que los profesionales de salud mental y los pacientes a menudo expresan inquietudes en torno a la seguridad de los datos, la protección y a que se maneje de manera rigurosa la información sobre el riesgo⁶. Sin embargo, dada la tranquilidad infundida por organizaciones renombradas y confiables, los pacientes reconocen la utilidad de las intervenciones de salud digital para mejorar su conexión con los servicios y perciben los métodos digitales no solo como desestigmatizadores, sino también como una forma relevante de recibir asistencia sanitaria. Tal vez lo que es más importante, los pacientes consideran estas intervenciones como empoderadoras, pues les proporcionan opción significativa y la oportunidad de asumir control activo de su asistencia médica.

Sin embargo, las actitudes del personal pueden ser un obstáculo importante para la implementación de la asistencia médica digital⁶. En nuestra investigación, el personal a menudo expresó la opinión de que sería mejor que los recursos se invirtieran en la capacitación de profesionales más que en el desarrollo de tec-

nología. Integrar una corriente estable de datos en los registros de los pacientes a veces se percibió como abrumadora, sumándose a las cargas de trabajo ya considerables y a las responsabilidades profesionales. Sin considerar cuestiones de torno a la implementación durante las etapas iniciales del desarrollo y la implementación de intervenciones de salud digital, es improbable que estos enfoques se difundan más allá de los estudios de investigación y hacia el contexto de servicios.

Además, se carece de un conjunto claro de estrategias relacionadas con una participación más cercana de los pacientes en el desarrollo de innovaciones digitales y también la participación de interesados en servicios de habilitación digital. Se necesita más investigación a nivel mundial para entender las perspectivas de pacientes e interesados en los sistemas de salud digital, a fin de maximizar la implementación. Logramos esto en Actissist³ al llevar a cabo reuniones trimestrales con un grupo de referencia de expertos constituido por representantes de pacientes y otros interesados, quienes activamente intervinieron en todos los aspectos del diseño del estudio y el desarrollo de la aplicación. También integramos un trabajo cualitativo considerable con los pacientes y otros interesados desde antes que se iniciara el estudio hasta las entrevistas de salida del estudio después del seguimiento.

Por último, desde una perspectiva global, hay la necesidad de abordar la exclusión de individuos con bajos ingresos que no pueden tener acceso a la tecnología necesaria para ejecutar herramientas de salud digital. Los sistemas digitales basados en evidencia debieran ser un costo de la asistencia sanitaria cubierto por los procesos sanitarios, en vez de facturarse a los pacientes. La división digital también tiene que ver con que el personal utilice sistemas digitales en el contexto de la asistencia clínica. En nuestro trabajo cualitativo, el personal a menudo describió inquietudes sobre su propia capacidad para utilizar la tecnología y también la falta de confianza en la capacidad de los servicios de salud para implementar satisfactoriamente un sistema digital coherente y plenamente integrado, resaltando la necesidad de que todos los individuos utilicen servicios de salud mental y de que los que proporcionan servicios tengan capacitación y apoyo completos⁶.

Una consideración final es la falta de trabajo impulsado por la teoría que fundamente las aplicaciones que se están desarrollando en el contexto de la salud. Es a través del desarrollo teórico y la innovación que lograremos avances en nuestra disciplina.

Cada una de las dificultades antes señaladas necesitará programas importantes de investigación que consideren no solo los métodos de evaluar las intervenciones de salud digital, sino que también aprovechen los principios científicos de la implementación. Considerados en conjunto, estos retos definen un programa de investigación priorizado para las intervenciones de salud digital en psiquiatría. La promesa que muestra este campo solo se convertirá en progreso significativo a través de la investigación multidisciplinaria.

Sandra Bucci¹, Shon Lewis¹, John Ainsworth², Gillian Haddock¹, Matthew Machin², Katherine Berry¹, Natalie Berry¹, Dawn Edge¹, Richard Emsley³

¹Division of Psychology and Mental Health, School of Health Sciences, Manchester Academic Health Science Centre, University of Manchester, Manchester, UK; ²Division of Informatics Imaging and Data Sciences, University of Manchester and Health eResearch Centre, Farr Institute for Health Informatics Research, University of Manchester, Manchester, UK; ³Division of Population Health, Health Services Research and Primary Care, University of Manchester, Manchester, UK

1. Murdoch C, Kendall T. Implementing the five year forward view for mental health. Redditch: NHS England, 2016.
2. Bhugra D, Tasman A, Pathare S et al. *Lancet Psychiatry* 2017;4:775-818.
3. Bucci S, Barrowclough C, Ainsworth J et al. *Schizophr Bull* (in press).
4. Palmier-Claus J, Ainsworth J, Machin M et al. *BMC Psychiatry* 2012;12:172.
5. Collins LM, Nahum-Shani I, Almirall D. *Clin Trials* 2014;11:426-34.
6. Berry N, Bucci S, Lobban F. *JMIR Mental Health* 2017;4:e52.

DOI:10.1002/wps.20535

Replanteamiento del progreso y retos de la asistencia psiquiátrica en China

El rápido desarrollo socioeconómico y la reforma de salud pública extensa en China han dado lugar a cambios considerables en el sistema de servicios de salud mental, según se describió con anterioridad^{1,2}. Sin embargo, ahora está justificada una actualización sobre los avances y retos recientes.

Debido a diversos motivos, China ha afrontado deficiencias importantes en los recursos de salud mental en las últimas décadas. Por ejemplo, en 2004 había 16.103 psiquiatras acreditados y residentes de psiquiatría (1,24 por 100.000 de población), 24.793 enfermeras psiquiátricas (1,91 por 100.000) y 557 hospitales psiquiátricos con 129.314 camas psiquiátricas (9,95 por 100.000) en todo el país¹. A través del fortalecimiento de los sistemas de servicio de salud mental y educación a nivel nacional, hacia el 2015 había 27.733 psiquiatras y residentes de psiquiatría (2,02 por 100.000 de población), 57.591 enfermeras psiquiátricas (4,19 por 100.000) y 2.936 servicios de salud mental con

cerca de 433.000 camas psiquiátricas (31,5 por 100.000)³. En cambio, con base en el Atlas de Salud Mental de la Organización Mundial de la Salud (WHO)⁴, la proporción de psiquiatras en 2014 fue 0,3 por 100.000 en India, 0,87 por 100.000 en Tailandia y 20,1 por 100.000 en Japón.

Aunque el número de profesionales de la salud mental ha aumentado en China, sigue habiendo una escasez comparativa de recursos humanos. Por otra parte, estos recursos están ubicados principalmente en hospitales psiquiátricos urbanos, por lo que los servicios se vuelven mucho menos accesibles a por lo menos la mitad de los 1.390 millones de personas de China que viven en zonas rurales. Además, la falta de profesionales de la salud mental comunitaria calificados, lo cual se aplica a muchas zonas urbanas incluso hoy día, sigue siendo un obstáculo importante.

Para atender efectivamente a millones de pacientes con trastornos psiquiátricos graves que viven en la población, en 2004 se

inició un modelo nacional basado en la población denominado “El programa de manejo y tratamiento de enfermedades mentales graves con subsidio del gobierno central” o el “Programa 686”. Intervenimos en los componentes de desarrollo y capacitación de este programa, que integra los recursos de servicios hospitalarios, manejo de casos de la población, comités de barrios y la policía para proporcionar vigilancia exhaustiva, tratamiento y servicios de rehabilitación y prevención. El programa priorizaba a pacientes con trastornos psiquiátricos y riesgo relativamente elevado de conductas violentas, es decir, los individuos con esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno paranoide, trastorno bipolar y epilepsia y retraso mental relacionado con los trastornos mentales.

Desde 2004, los gobiernos central y local han invertido hasta ahora 2.240 millones de yuanes chinos (325 millones de dólares estadounidenses) en este programa. Hacia el 2015, un total de 5,4 millones de pacientes con enfermedades mentales graves (de los cuales, alrededor de las tres cuartas partes tienen esquizofrenia) se han registrado en 2.774 distritos/condados de 31 provincias, municipalidades y regiones autónomas. De los pacientes registrados, un 88,7% recibió servicios regulares y vigilancia de seguimiento³. A pesar de estas enormes cifras, la cobertura de tratamiento es relativamente limitada, considerando que hay aproximadamente 173 millones de personas chinas en la población que padecen trastornos psiquiátricos⁵. Por consiguiente, se necesitan muchas mejoras en la escala de los servicios apropiados para reducir la brecha de tratamiento.

Los datos epidemiológicos exhaustivos son importantes pues aportan información para el desarrollo de políticas y servicios que abordan la brecha de tratamiento en China. El Ministerio de Salud, con el apoyo de la WHO, inició dos encuestas psiquiátricas iniciales a gran escala realizadas en 1982 y 1993. Entre julio de 2013 y marzo de 2015, se llevó a cabo la primera encuesta de salud mental nacional, en la que participaron 28.140 informantes, en 31 provincias, municipalidades y regiones autónomas de China⁶. Los hallazgos preliminares fueron anunciados por la Comisión Nacional de Salud y Planificación de la Familia de China el 7 de abril de 2017. Estos incluyeron la prevalencia de trastornos afectivos, depresión y trastornos por ansiedad, del orden de 4,06%, 3,59% y 4,98%, respectivamente³.

Sin embargo, datos epidemiológicos sobre poblaciones especiales, como trabajadores inmigrantes, niños, adolescentes y adultos mayores, todavía son inexistentes en China. Además, en gran parte no se cuenta con información decisiva sobre la morbilidad de las enfermedades y la repercusión de los trastornos psiquiátricos como gravedad de la enfermedad, duración y grado de discapacidad y comorbilidades físicas concomitantes.

La población de China está envejeciendo rápidamente, en gran parte a consecuencia del aumento de la esperanza de vida y también a consecuencia de la política de familia con un niño que se instauró por 35 años. En el 2000, solo un 7% de la población china tenía más de 65 años, pero la cifra se espera que alcance un 23% hacia el 2050⁷. Debido a la política de familia con un niño, la población de “familia con nido vacío” en China ha crecido a un 25% en los hogares de personas de edad avanzada en 2003, con un incremento proyectado al 90% hacia el 2030⁸. El cambio en la estructura de la familia puede tener una repercusión importante en el acceso a la atención social y la independencia económica y también a la salud mental de los ancianos.

En la actualidad, la disponibilidad de servicios psicogeriátricos es deficiente y no están bien desarrollados los servicios de salud mental general e incluso las guías de tratamiento o modelos de intervención para personas de edad avanzada en China. Por consiguiente, la carga asistencial finalmente recae en los cuidadores de la familia. Como consecuencia, muchos miembros de la familia pueden experimentar problemas psicológicos y una calidad de vida deficiente, así como oportunidades de empleo limitadas.

La protección de los derechos de pacientes psiquiátricos en China sigue siendo una inquietud importante⁹. Cabe hacer notar que la Ley Nacional de Salud Mental finalmente comenzó a surtir efecto el 1 de mayo de 2013. Proporciona el marco legal para establecer los derechos de pacientes psiquiátricos a recibir tratamiento digno y apropiado. De acuerdo con un estudio, la prevalencia de la restricción física en pacientes psiquiátricos chinos disminuyó del 30,7% al 22,4% después de la implementación de la legislación¹⁰. Los pacientes psiquiátricos y sus familias tienen derecho a solicitar una evaluación médica independiente por una tercera parte cuando hay una disputa en torno a un ingreso involuntario⁹. Sin embargo, en la práctica, terceras partes independientes calificadas no son fácilmente accesibles y solo están disponibles en las ciudades más importantes.

En resumen, debido a su rápido crecimiento económico y estructura social de cambio rápido, China todavía afronta enormes retos en la salud mental. Aunque la legislación sobre la salud mental en China es una parte decisiva de la reforma de la salud mental, la implementación efectiva de servicios de gran calidad exigirá una inversión sostenida en la asistencia psiquiátrica a la población. Disminuir la brecha de tratamiento y fomentar la integración a la sociedad exige suficiente fuerza de trabajo así como modelos de servicio innovadores. Por consiguiente, el gobierno está invirtiendo en incrementar al doble el número de psiquiatras hacia el 2020 y promoviendo los enfoques digitales en la asistencia psiquiátrica.

Yu-Tao Xiang^{1,2}, Chee H. Ng³, Xin Yu⁴, Gang Wang²

¹Faculty of Health Sciences, University of Macau, Macao, SAR, China;

²National Clinical Research Center for Mental Disorders & Beijing Key Laboratory of Mental Disorders, Beijing Anding Hospital, Capital Medical University, Beijing, China; ³Department of Psychiatry, University of Melbourne, Melbourne, Australia; ⁴Peking University Institute of Mental Health, Beijing, China

El primero y el último autor contribuyeron en igual proporción a este trabajo.

1. Liu J, Ma H, He YL et al. *World Psychiatry* 2011;10:210-6.
2. Xiang YT, Yu X, Sartorius N et al. *Lancet* 2012;380:1715-6.
3. National Health and Family Planning Commission of China. News conference, April 7, 2017. www.nhfpc.gov.cn.
4. World Health Organization. *Mental health atlas – 2014 country profiles*. Geneva: World Health Organization, 2015.
5. Phillips MR, Zhang J, Shi Q et al. *Lancet* 2009;373:2041-53.
6. Liu Z, Huang Y, Lv P et al. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2016;51:1547-57.
7. Chu L-W, Chi I. *J Am Med Dir Assoc* 2008;9:237-43.
8. Xie LQ, Zhang JP, Peng F et al. *Arch Gerontol Geriatr* 2010;50:24-9.
9. Xiang YT, Yu X, Ungvari GS et al. *Lancet* 2012;379:780-2.
10. An FR, Sha S, Zhang QE et al. *Psychiatry Res* 2016;241:154-8.

DOI:10.1002/wps.2050

Experiencias psicóticas como factor de riesgo independiente para angina de pecho en 48 países con ingresos bajos y medianos

Se sabe que las personas con esquizofrenia tienen una esperanza de vida reducida en 10-20 años en comparación con la población general¹, lo cual en gran parte es atribuible a su mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares (CVD)².

Se dispone de algunos datos que indican que personas con experiencias psicóticas (PE) que no alcanzan el umbral clínico para el diagnóstico de psicosis también tienen más riesgo de mortalidad prematura (en 5 años)³, lo cual también es explicable por una mayor probabilidad de CVD^{4,5}. Además, de modo similar a la esquizofrenia, hay evidencia creciente de que las PE conllevan conductas adversas para la salud, diabetes y problemas de salud mental, todos los cuales aumentan el riesgo de enfermedades cardiovasculares⁵.

Las experiencias psicóticas son comunes en la población general (su prevalencia en el curso de la vida se estima en 7,2%), con inicio más temprano que muchos otros factores de riesgo documentados para las CVD. Por consiguiente, si los datos epidemiológicos demuestran que las PE se relacionan con un incremento significativo de probabilidades de CVD y esta relación también está presente en adultos más jóvenes, y es independiente de otros factores de vulnerabilidad documentados, entonces las PE pueden constituir un factor de riesgo importante para las CVD, una causa principal de muerte en todo el mundo. Los objetivos del presente ensayo fueron analizar la relación entre PE y angina de pecho, y explorar los factores que influyen en esta relación.

Analizamos datos transversales basados en la población, de 48 países con ingresos bajos y medianos que participaron en las Encuestas de Salud Mundiales⁷. Se utilizó el muestreo agrupado en múltiples etapas para seleccionar a individuos de 18 o más años de edad. La angina de pecho se operacionalizó como un diagnóstico previo de este trastorno o un resultado positivo en el cuestionario de Rose para la angina de pecho de la Organización Mundial de la Salud (WHO). Se les hicieron preguntas a los participantes sobre síntomas psicóticos (estado de ánimo delirante, delirios de referencia y persecución, delirios de control, alucinaciones), que surgieron de la Entrevista Diagnóstica Internacional Compuesta (CIDI) 3.0 de la WHO. Se consideró que tenían PE si admitían tener por lo menos un síntoma psicótico.

Los potenciales mediadores en nuestro estudio fueron un hábito de bebida episódica intenso en los últimos siete días; tabaquismo actual, escasa actividad física (menos de 150 minutos de actividad física moderada a vigorosa por semana), consumo inadecuado de frutas y verduras (menos de dos frutas o tres raciones de verduras por día), diabetes (autonotificada), obesidad (definida como un índice de masa corporal de ≥ 30 kg/m² con base en el peso y la estatura autonotificados), depresión (diagnóstico del DSM-IV con base en la CIDI en el curso de la vida o en los últimos 12 meses), uso de antipsicótico (dos semanas previas) y angustia percibida, ansiedad y problemas de sueño en los últimos 30 días. Las variables sociodemográficas fueron género, edad, formación educativa, quintiles de bienestar y entorno de vida (urbano/rural).

Se llevaron a cabo análisis estadísticos con Stata 14.1. Se realizó un análisis de regresión logística multivariable para evaluar la

relación entre las PE (exposición) y angina de pecho (desenlace). Se realizaron análisis utilizando muestras generales y por país estratificadas según edad y género. Llevamos a cabo análisis de mediación con el comando `khb` (Karlson Holm Breen) en Stata. Este método descompone el efecto total de una variable en efectos directos e indirectos y permite el cálculo del porcentaje mediado.

Se incluyó en el modelo cada mediador potencial de manera individual. Todos los modelos de regresión se ajustaron para edad, género, formación educativa, bienestar, entorno de vida y país de residencia. Se tomó en cuenta la ponderación de la muestra y el diseño de estudio complejo. El nivel de significancia estadística se estableció en una $p < 0,05$.

La media de edad de la muestra final (N = 224.842) fue $38,3 \pm 16,0$ años, y 49,3% eran del género masculino. En general, después del ajuste con respecto a edad, género, formación educativa, bienestar, entorno y país de residencia, la presentación de PE se relacionó con un aumento de 2,29 (IC del 95%: 2,13 - 2,47) tantos en las probabilidades de angina de pecho. Se observaron relaciones similares entre hombres (OR = 2,45; IC del 95%: 2,16 - 2,78) y mujeres (OR = 2,20; IC del 95%: 2,00 - 2,42). La relación fue más potente en el grupo de edad más joven: OR = 2,59; IC del 95%: 2,36 - 2,85 para 18-44 años; OR = 2,06; IC del 95%: 1,80 - 2,37 para 45-64 años (OR = 1,62; IC del 95%: 1,31 - 2,01 para el grupo de 65 o más años de edad. Las OR fueron > 1 en todos los países, observándose una relación significativa en todos los países excepto en cinco (rango de OR: 1,24 para Ucrania a 10,85 para Myanmar).

El análisis de mediación demostró que la depresión, la ansiedad, el estrés percibido y los problemas de sueño explicaban 20,6%, 11,4%, 10,1% y 9,5% de la relación entre las PE y la angina de pecho, respectivamente (en conjunto 33,0%). La diabetes (1,7%) y el consumo de alcohol (0,8%) explicaban una pequeña proporción de la relación. El tabaquismo, la actividad física, el consumo de frutas y verduras, la obesidad y el uso de antipsicóticos no fueron mediadores significativos. La relación entre las PE y la angina de pecho continuó siendo significativa incluso después del ajuste para los 11 mediadores potenciales (OR = 1,62; IC 95%: 1,52 - 1,93).

El valor de las PE como predictor clínicamente útil depende de sus interrelaciones independientes con las enfermedades cardiovasculares cuando se hace el ajuste para factores de riesgo de CVD documentados. Descubrimos que las PE de hecho se relacionan con mayores probabilidades de angina de pecho, incluso cuando se tomó en cuenta una amplia gama de factores de riesgo psiquiátricos, demográficos, conductuales y relativos al estilo de vida.

Todavía más interesante, encontramos que este efecto era máximo en adultos más jóvenes y de mediana edad, cuando se espera que el efecto de los factores de riesgo para CVD se atenúe debido a la exposición más breve en el curso de la vida. Por tanto, esto proporciona evidencia epidemiológica convincente de que la detección sistemática de experiencias psicóticas en la edad adulta joven puede proporcionar información predictiva independiente relacionada con el riesgo de CVD en el curso de la vida lo cual puede facilitar

potencialmente la prevención clínica de las CVD, mientras se realizan estudios de investigación transferible en el futuro.

En particular, se pueden utilizar estudios prospectivos de muestras clínicas de adultos con riesgo de CVD para determinar si la detección sistemática de PE añade un valor predictivo singular a las detecciones sistemáticas de riesgo de CVD existentes. De ser así, la detección sistemática de experiencias psicóticas puede ser una contribución valiosa a la detección del riesgo de CVD, sobre todo dado el inicio temprano de las PE en relación con las enfermedades cardiovasculares.

Ai Koyanagi^{1,2}, Hans Oh³, Brendon Stubbs^{4,6}, Nicola Veronese^{7,8}, Davy Vancampfort^{9,10}, Josep Maria Haro^{1,2}, Jordan E. DeVylder¹¹

¹Research and Development Unit, Parc Sanitari Sant Joan de Dèu, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain; ²Instituto de Salud Carlos III, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM, Madrid, Spain; ³School of Social Work, University of Southern California, Los Angeles, CA, USA; ⁴Physiotherapy Department South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK; ⁵Department of Psychological Medicine, Institute of Psychiatry,

Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK; ⁶Faculty of Health, Social Care and Education, Anglia Ruskin University, Chelmsford, UK; ⁷Neuroscience Institute, National Research Council, Padua, Italy; ⁸Department of Geriatric Care, OrthoGeriatrics and Rehabilitation, E.O. Galliera Hospital, Genoa, Italy; ⁹KU Leuven Department of Rehabilitation Sciences, Leuven, Belgium; ¹⁰University Psychiatric Center KU Leuven-Kortenberg, Belgium; ¹¹School of Social Service, Fordham University, New York, NY, USA

1. Liu NH, Daumit GL, Dua T et al. *World Psychiatry* 2017;16:30-40.
2. Correll CU, Solmi M, Veronese N et al. *World Psychiatry* 2017; 16:163-80.
3. Sharifi V, Eaton WW, Wu LT et al. *Br J Psychiatry* 2015;207:30-6.
4. Oh H, DeVylder J. *World Psychiatry* 2015;14:101-2.
5. Moreno C, Nuevo R, Chatterji S et al. *World Psychiatry* 2013;12:251-7.
6. Linscott RJ, van Os J. *Psychol Med* 2013;43:1133-49.
7. Ustun TB, Chatterji S, Mechbal A et al. In: Murray CJL, Evans DB (eds). *Health systems performance assessment: debates, methods and empiricism*. Geneva: World Health Organization, 2003:797-808.

DOI:10.1002/wps.20536

Factibilidad de una intervención de autoayuda guiada para reducir los problemas psicológicos en mujeres de Sudán del Sur refugiadas en Uganda

Implementar intervenciones psicológicas basadas en evidencia en contextos de refugiados con bajos recursos es difícil, dada la necesidad de una amplia fuerza de trabajo de capacitadores, supervisores y facilitadores^{1,2}. Self-Help Plus (SH+ - Autoayuda plus) fue ideado por la Organización Mundial de la Salud (WHO) como un instrumento potencialmente aplicable en estos contextos³.

SH+ es una intervención de autoayuda guiada que consta de cinco sesiones grabadas en audio y un manual de autoayuda ilustrado³. Puede proporcionarse a grupos extensos (20 a 30 participantes) y ser facilitada por ayudadores legos con mínima capacitación. Tiene como propósito reducir los problemas psicológicos en personas con una gama de trastornos mentales comunes y síntomas subumbral. Está basada en la aceptación y la terapia de compromiso, una psicoterapia cognitiva conductual de tercera generación enfocada en mejorar la flexibilidad psicológica⁴.

Adaptamos la SH+ para refugiadas de Sudán del Sur y llevamos a cabo un estudio aleatorizado comparativo en grupos de factibilidad de intervención en Rhino Camp, una zona de asentamiento de refugiados en el norte de Uganda⁵. Nuestro interés en este estudio fue en las mujeres, pues la adaptación previa de intervención y las pruebas preliminares habían mostrado la necesidad de esfuerzos de evaluación diferentes con hombres y mujeres. Aleatorizamos a un poblado a SH+ y uno a un mejor tratamiento habitual. Dentro de cada poblado, seleccionamos de manera aleatoria domicilios y efectuamos detección de una mujer con consentimiento que hablara árabe yuba (de edad \geq 18 años) hasta que se identificaron 25 mujeres elegibles por poblado.

Efectuamos un cribado de problemas psicológicos moderados utilizando el Kessler 6 (K6) (variable primaria, umbral \geq 5)⁶. Evaluamos criterios de exclusión (riesgo inminente de sui-

cidio, signos observables de trastorno mental grave; alteración cognitiva grave) utilizando cuestionarios estructurados. Con las mujeres elegibles y que brindaron su consentimiento, evaluamos las variables secundarias: discapacidad (Esquema de Evaluación de Discapacidad de WHO, 22.0, WHODAS 2.0); problemas psicosociales autodefinidos (Instrumento de Perfiles de Desenlaces Psicológicos, PSYCHLOPS); síntomas de depresión (Cuestionario de Salud del Paciente, PHQ-9); síntomas de trastorno por estrés postraumático (PTSD) (Lista de Cotejo PETS Civiles PCL-6); consumo riesgoso de alcohol (dos preguntas de encuesta); sentimientos de vida (índice de ira explosiva abreviado); relaciones interraciales (tres preguntas de encuesta); bienestar subjetivo (Índice de Bienestar de la WHO, WHO-5); flexibilidad psicológica (Cuestionario de Aceptación y Acción, AAQ-II). También evaluamos asistencia, uso de servicios de salud, indicadores de costos y exposición a sucesos potencialmente traumáticos.

Los talleres para SH+ fueron facilitados por cuatro mujeres de Uganda de habla árabe yuba de la zona de asentamiento sin capacitación en salud mental. Las facilitadoras fueron capacitadas por expertos internacionales (KC, FB) por un periodo de cuatro días y supervisadas semanalmente por una trabajadora social de Uganda. El tratamiento habitual mejorado consistió en una sesión de psicoeducación enfocada en problemas psicológicos proporcionada por un profesional de la salud de la comunidad capacitado, que incluyó información con respecto a dónde tener acceso a servicios de salud mental existentes proporcionados por la organización implementadora, la Fundación Peter C. Alderman.

Los asesores tenían enmascaramiento con respecto a la asignación de los poblados a la condición del estudio, y llevaron a cabo entrevistas una semana antes y otra después de la intervención. Todos los participantes proporcionaron consentimiento

informado por escrito o verbal. Los procedimientos éticos fueron aprobados por el Comité de Análisis de Ética de la WHO, la Comisión de Ética para Investigación en Uganda MildMay y el Consejo Nacional para Ciencia y Tecnología de Uganda.

Efectuamos detección sistemática a 50 mujeres todas las cuales eran elegibles y proporcionaron su consentimiento. Su media de edad fue $29,5 \pm 8,5$ años y 68% de ellas estaban casadas. La mitad de las participantes se dedicaban a las labores domésticas, 60% no tenía escolaridad o había completado su escuela primaria.

Las verificaciones de fidelidad (supervisor clínico que asistía a 10% de las sesiones) demostraron que todas las sesiones de audio fueron administradas en forma correcta en cada sesión. La supervisión semanal fue proporcionada a facilitadoras de SH+ y abarcaba la notificación de cualquier efecto adverso, peticiones de ayuda adicional de participantes o problemas en llevar a cabo el curso. Se comunicaron escasos problemas y la supervisión fue breve. La asistencia fue satisfactoria (90% de las mujeres asistían a cada sesión).

Observamos que nuestro protocolo de investigación era factible. La aleatorización dio lugar a grupos equilibrados al inicio pese a la muestra pequeña. No encontramos diferencias entre grupos al inicio con respecto a las características socio-demográficas. Hubo diferencias post-intervención medias más considerables para la condición de SH+ en todas las variables. Estas fueron estadísticamente significativas para K6 ($p < 0,05$) y el WHO-5 ($p < 0,001$). Se mantuvo el enmascaramiento: los evaluadores adivinaron correctamente cuáles participantes eran parte de cuál condición del estudio a nivel de probabilidad (50% de los casos). Asimismo, la contaminación al parecer no fue un problema importante. Ninguna de las participantes en la condición de control había visto el manual de autoayuda de SH+, asistido a seminarios ni escuchado sobre la SH+. Solo en dos

mujeres que recibieron un tratamiento habitual mejorado se perdió el seguimiento: una deserción del 4%.

En conclusión, descubrimos que la intervención SH+ y los protocolos de investigación eran factibles en Uganda entre refugiadas de Sudán del Sur, con resultados promisorios relacionados con la aleatorización, fidelidad, cumplimiento, contaminación, enmascaramiento y sensibilidad al cambio. Si la eficacia se confirma en un próximo estudio más amplio completamente potenciado, la SH+ representará una intervención de salud mental basada en evidencia promisoriosa y potencialmente ampliable para abordar los problemas psicológicos en refugiados y otras poblaciones afectadas por adversidades en un tiempo de gran necesidad.

Wietse A. Tol^{1,2}, Jura Augustinavicius², Kenneth Carswell³, Marx R. Leku¹, Alex Adaku¹, Felicity L. Brown^{4,5}, Claudia García-Moreno³, Peter Ventevogel⁶, Ross G. White⁷, Cary S. Kogan⁸, Richard Bryant⁹, Mark van Ommeren³

¹Peter C. Alderman Foundation, Uganda; ²Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA; ³World Health Organization, Geneva, Switzerland; ⁴War Child Holland, Amsterdam, The Netherlands; ⁵Harvard School of Public Health, Boston, MA, USA; ⁶United Nations High Commissioner for Refugees, Geneva, Switzerland; ⁷University of Liverpool, Liverpool, UK; ⁸University of Ottawa, Ottawa, Canada; ⁹University of New South Wales, Sydney, Australia

1. Silove D, Ventevogel P, Rees S. *World Psychiatry* 2017;16:130-9.
2. Tol WA, Barbui C, Bisson J et al. *PLoS Med* 2014;11:e1001769.
3. Epping-Jordan JE, Harris R, Brown FL et al. *World Psychiatry* 2016;15:295-6.
4. Hayes SC, Luoma JB, Bond FW et al. *Behav Res Ther* 2006;44:1-25.
5. Adaku A, Okello J, Lowry B et al. *Confl Health* 2016;10:18.
6. Prochaska JJ, Sung HY, Max W et al. *Int J Methods Psychiatr Res* 2012;21:88-97.

DOI:10.1002/wps.20537

CORRECCIÓN

Se nos ha informado que en la página 79 del artículo “Desigualdad de ingresos y depresión: Un análisis sistemático y metanálisis de la relación y un análisis del alcance de los mecanismos”, de Patel et al, publicado en el número de febrero de 2018 de *World Psychiatry*, el grupo étnico de participantes de Fernández-Niño et al (2014) se comunicó de manera incorrecta como “hispanoamericano” mientras que estaba mezclado y también consistía en personas de ascendencia indígena.

Integrando la psiquiatría: implementación del Plan de Acción de la WPA 2017-2020

La visión de la WPA es un mundo en el cual las personas vivan en condiciones que promuevan la salud mental y tengan acceso a asistencia y tratamiento psiquiátricos que cumplan las normas profesionales y éticas adecuadas, integren los principios de salud pública y respeten los derechos humanos. El Plan de Acción establece una estrategia para expandir la contribución de la psiquiatría a una mejor salud mental para las personas de todo el mundo^{1,2}. Propone trabajar con asociados para llegar a las personas que afrontan adversidades y situaciones de carencia.

El Plan de Acción de la WPA tiene dos dominios de interés estratégico. Su trabajo institucional, respaldado por el Comité Ejecutivo y colegas especializados, tiene como propósito fortalecer la capacidad de la psiquiatría mediante la aceleración de adopción mundial de enfoques de calidad y avances en el desarrollo científico, educativo y de servicios, así como en las actividades de defensa de los pacientes. Su trabajo de desarrollo comprende las iniciativas distintivas para el trienio. Estas se enfocan en integrar las contribuciones de la psiquiatría para satisfacer las necesidades de salud mental de niños, mujeres jóvenes y hombres jóvenes que viven en situaciones adversas o en medio de urgencias³.

El primer paso para el desarrollo del trabajo fue el rol fundamental de la WPA en conformar la plataforma citiesRISE⁴ y su lanzamiento exitoso en 2017. La plataforma es un programa de acción colectivo que busca promover la salud mental de niños y personas jóvenes en situaciones adversas. El trabajo se está implementando en seis ciudades llamadas "nodos". Los seis nodos proporcionan un fundamento para la implementación más amplia en nuevas ubicaciones.

La WPA trabaja a través de la plataforma con múltiples asociados que incluyen el Banco Mundial, International Medical Corps (IMC), King's College London, Harvard University, Grand Challenges Canada, organizaciones cívicas y gubernamentales locales y nacionales, y otras más. Trabajando en colaboración con los asociados, la Organización Mundial de la

Salud (WHO) desempeña un papel técnico clave en compartir conocimientos y procedimientos. WPA y citiesRISE hacen hincapié en la prevención del tratamiento temprano de las enfermedades y la promoción de la salud mental, así como las asociaciones con innovadores en el desarrollo y uso de tecnologías digitales en salud mental.

Los principales donadores internacionales se han comprometido a respaldar el desarrollo de la plataforma citiesRISE y la implementación de varios proyectos en el Plan de Acción de la WPA, comenzando con su iniciativa distintiva: la Alianza para la Respuesta de Salud Mental a Urgencias, Conflictos y Adversidades (la Alianza).

El segundo paso en la actividad de desarrollo fue convocar a un seminario de la WPA en Madrid en marzo de 2018, el cual fue auspiciado y respaldado por la Fundación Juan José López-Ibor en colaboración con citiesRISE. La Fundación ha tenido un rol catalítico en el desarrollo de la iniciativa de la Alianza. Esta función continuará a medida que el trabajo se vuelva operativo a nivel mundial.

Durante el seminario definimos que la iniciativa de la Alianza de la WPA operará a través de la plataforma citiesRISE como un programa central del Plan de Acción de la WPA 2017-2020. Tendrá un periodo inicial de informes de dos años. También hay una invitación de citiesRISE para llevar a cabo un plan de seis años a fin de trabajar en forma conjunta en la plataforma. El trabajo se iniciará en Bogotá y Chennai, dos de los nodos de citiesRISE. Se espera que se extienda a otras dos ciudades en la red de citiesRISE -en África y Estados Unidos- durante el trienio. El apoyo provendrá de citiesRISE, la WPA y la Fundación.

La iniciativa de la Alianza comenzará formando una coalición de profesionales de la salud mental en Bogotá y Chennai. Aprovechará el trabajo previo con la WPA⁵ y experiencias existentes⁶ para desarrollar e implementar un programa de preparación de capacidad que brinde apoyo y sostenga la disponibilidad de psiquiatras y otros profesionales de la salud mental, para responder a conflictos, urgencias y adversidad. El trabajo en Bogotá estará dirigido a

las necesidades de personas afectadas por desplazamiento de sus hogares, así como incertidumbre, inseguridad, pobreza y los impactos físicos de urgencias y conflictos. Se espera que el trabajo en Chennai se enfoque en mujeres y hombres jóvenes que viven en barrios marginados y que afrontan condiciones similares. En cada caso, los grupos de acción colectiva locales - que incluyen personas jóvenes, expertos e investigadores- trabajarán con la WPA y los asociados en investigación global para perfeccionar la elección, implementación y evaluación de las iniciativas.

Un gran número de personas están expuestas a factores estresantes extremos. Brindar apoyo a los enlaces entre las personas de las comunidades puede promover las respuestas de resiliencia y mitigar las repercusiones psicológicas de las urgencias⁷. Sin embargo, abordar el restablecimiento en la población exige intervenciones de salud mental y de apoyo psicosocial⁸. El riesgo ahora radica en evaluar y refinar programas y procedimientos eficaces para la promoción de la salud mental en urgencias. También tiene la misma importancia añadir una respuesta gradual a las necesidades de personas con trastornos mentales. Los psiquiatras desempeñan roles decisivos como parte de la respuesta, como defensores, facilitadores, capacitadores y profesionales clínicos.

La iniciativa de la Alianza tiene como propósito brindar apoyo a los psiquiatras para: trabajar con asociados al realizar sus funciones en respuesta a urgencias, y por analogía en otras situaciones de adversidad como barrios marginales, con una atención especial en los derechos humanos y capacidades culturales; aleccionar a otros profesionales clínicos y trabajadores con sede en la población en sus propios países y regiones, y apoyar al desarrollo de los servicios nuevos y existentes en la población en formas innovadoras y dirigidas por la comunidad. El trabajo se armonizará con protocolos internacionales sobre salud mental y apoyo psicosocial en urgencias humanitarias⁹.

Preveamos trabajar con asociados incluyendo IMC y WHO para adaptar recursos,

guías y protocolos que se conviertan en un recurso duradero de apoyo para la iniciativa en estas regiones y finalmente en otras partes. La iniciativa incluirá apoyo para desarrollar servicios nuevos y existentes basados en la población. Tendrá como propósito demostrar y dirigir los mejores procedimientos en el rol de psiquiatras que apoyan las respuestas adecuadas a conflictos, urgencias y adversidad.

La iniciativa Alianza es el primer ejemplo de trabajo que se va a implementar a través de la plataforma WPA-citiesRISE. En 2018-2019 trabajaremos para incorporar las otras iniciativas del Plan de Acción que se enfocan en las necesidades de salud mental de las personas en situaciones de adversidad. Estas iniciativas incluyen prevención de suicidio, con interés en las necesidades de mujeres y hombres jóvenes con bajos ingresos y situaciones de urgencia; apoyo a los derechos humanos y a la atención de calidad en contextos de asistencia institucional y otros de contextos de asistencia a la salud mental; y desarrollo adicional de

los proyectos para mejorar la capacidad con profesionales de la salud mental y de atención primaria de la comunidad, en asociación con otras organizaciones. Continuar el trabajo para describir y difundir ejemplos de los mejores procedimientos en la colaboración entre médicos, usuarios de servicios y cuidadores¹⁰ seguirá siendo un interés.

El trabajo que estamos iniciando es una prioridad decisiva para un mundo en el cual siguen siendo altas las amenazas a la salud mental y al bienestar de personas en situaciones adversas. Muchas organizaciones han trabajado por mucho tiempo para abordar las dificultades globales en la salud mental que también interesan a la WPA. Al trabajar en conjunto y optar por la mejor forma de contribuir a estas iniciativas, estamos comenzando a aprovechar nuevos recursos que sirvan para cumplir nuestras metas colectivas. Acogemos con beneplácito la participación creciente de los componentes de la WPA y nuestros otros asociados en la expansión de este esfuerzo durante los siguientes seis meses y en los años por venir.

Helen Herman

President, World Psychiatric Association

1. Herrman H. World Psychiatry 2017;15: 190-1.
2. World Psychiatric Association. Action Plan, 2017-20. www.wpanet.org.
3. Herrman H. World Psychiatry 2016;15: 190-1.
4. citiesRISE. <http://cities-rise.org/>
5. Maj M. World Psychiatry 2009;8:129-30.
6. International Medical Corps. <https://internationalmedicalcorps.org>.
7. Greenberg N, Wessely S. World Psychiatry 2017;16:249-50.
8. Ventevogel P, van Ommeren M, Schilperoord Met al. Bull World Health Organ 2015;93:666.
9. Inter-Agency Standing Committee. IASC Guidelines on Mental Health and Psychosocial Support in Emergency Settings. http://www.who.int/mental_health.
10. Wallcraft J, Amering M, Freidin J et al. World Psychiatry 2011;10:229-36.

DOI:10.1002/wps.20545

Declaración de postura de la WPA sobre la prohibición de la participación de psiquiatras en el interrogatorio de detenidos

Aunque la tortura es ilegal, según lo estipulan una serie de convenciones y tratados bien conocidos, y por tanto sujeta a enjuiciamiento internacional, los psiquiatras a veces se ven involucrados en situaciones conectadas con malos tratos y tortura que también son inaceptables desde el punto de vista ético sobre cualquier base.

El propósito de esta declaración de postura es proporcionar directrices éticas para la práctica, en la cual a los psiquiatras se les prohíbe explícitamente y se deben abstener de participar en cualquier procedimiento vinculado con el interrogatorio de un detenido. Una excepción es el caso específico de evaluar la responsabilidad, cuando la persona se ha sometido a malos tratos o tortura y es necesario documentar tales eventos y posibles consecuencias.

La Declaración es el resultado de un proceso de consulta de dos años entre interesados clave y miembros de la WPA, lo que incluyó una mesa redonda en Cape Town^{1,2} (noviembre de 2016) y fue aprobada por la Asamblea General de la WPA en octubre de 2017.

La Declaración de Madrid establece las normas éticas para la práctica psiquiátrica. El Artículo 2 de la sección "situa-

ciones específicas" dice: "Los psiquiatras no deben participar en ningún proceso de tortura mental o física, aun cuando las autoridades traten de forzar su participación en tales actos".

La WPA reitera su postura de que los psiquiatras no han de participar, o por lo demás ayudar o facilitar la comisión de tortura de cualquier persona en cualquier circunstancia. Los psiquiatras que se percaten que ha ocurrido tortura, que está ocurriendo o que se está planeando, deben notificarlo de inmediato a una persona o personas con la facultad para tomar las medidas correctivas.

Toda persona en detención militar o civil tiene derecho a atención médica apropiada. La negación de la asistencia sanitaria adecuada a un detenido puede considerarse como maltrato o tortura, cuando es efectuada de manera intencional por agentes del gobierno de acuerdo con uno de los propósitos señalados en la Convención de las Naciones Unidas Contra la Tortura y Otros Tratos Crueles, Degradantes o Castigo³.

Los psiquiatras que trabajan en las unidades de detención bajo cualquier tipo de contrato, sea privado o público, tienen

el deber de actuar en beneficio de los detenidos y no ocasionar daño. Por consiguiente, no han de participar o ayudar de alguna manera, sea en forma directa o indirecta, manifiesta o encubierta, al interrogatorio de una persona privada de libertad por parte de agencias de seguridad militar, civiles o autoridades encargadas de hacer cumplir la ley, ni participar en cualquier otra intervención profesional que se considere coercitiva y en contra del beneficio del detenido en ese contexto.

"Interrogación" designa la tentativa de obtener de una persona privada de libertad información que no sea para el beneficio terapéutico de la persona. Designa un intento deliberado de obtener información de una persona privada de libertad para fines de incriminar al detenido, identificar o incriminar a otras personas u obtener por lo demás información que pudiera ser útil para quienes ejercen control sobre el detenido. Puede implicar la creación de entornos cuyo propósito es perjudicar la autoidentidad del detenido o destruir su autonomía, autodeterminación o voluntad, lo que incluye pero no está limitado a humillación, degradación o castigo. Esto no incluye entrevistas u otras

interacciones con una persona privada de libertad que hayan sido autorizadas adecuadamente por un juzgado o por el abogado del detenido o una entrevista médica que se lleve a cabo como parte de un proceso terapéutico o forense bajo demanda o consentimiento informado adecuado de la persona privada de libertad.

Solicitar, divulgar o causar la transferencia de registros médicos o datos clínicos o permitir el acceso a archivos clínicos para fines de interrogación es una violación de la ética profesional.

La participación incluye, pero no está limitada a la intervención en el entorno donde se retiene al prisionero, aconsejar sobre formas de confundir o debilitar a la persona para que actúe en contra de su voluntad, hacer exámenes psicológicos o médicos para testificar la salud de prisioneros o detenidos para interrogación, estar presente en la sala de interrogación, recomendar estrategias, hacer o sugerir preguntas o asesorar a las autoridades sobre el uso de técnicas específicas de interrogación con detenidos específicos.

Los psiquiatras pueden proporcionar capacitación a personal militar o civil investigador o encargado de hacer cumplir la ley sobre cuidado adecuado de las personas detenidas, técnicas de entrevista cognitiva adecuadas, reconocer y responder a las personas con enfermedades mentales, posibles efectos médicos y psicológicos adversos de técnicas y condiciones del interro-

gatorio y otros dominios de su conocimiento profesional que no dañen la salud física o psicológica o bienestar de la persona.

Muchos regímenes gubernamentales en el mundo ejercen presión a la profesión médica. Si el lector considera que es su caso o desea contactar la Sección sobre Consecuencias Psicológicas de Tortura y Persecución de la WPA, la dirección electrónica pertinente es pauperez@arrakis.es.

Pau Pérez-Sales^{1,2}, Joost Jan den Otter¹, Lilla Hardi^{1,3}, Thomas Wenze^{1,4}, Gabriel Diaconu^{1,5}, Graciela Cors^{1,6}, Marianne Kastrup^{1,7}

¹WPA Section on Psychological Consequences for Torture and Persecution; ²SiR(a) Centre, Madrid, Spain; ³Cordelia Foundation, Budapest, Hungary; ⁴Medical University of Vienna, Vienna, Austria; ⁵Medlife Memorial Hospital, Bucharest, Romania; ⁶Latif Clinics, Shfar'am, Israel; ⁷Copenhagen, Denmark

1. Milles S. Torture J 2017;27:86-7.
2. Soldz S. Torture J 2017;27:88-9.
3. United Nations. Convention against torture and other cruel, inhuman or degrading treatment or punishment. New York: United Nations, 1984.

DOI:10.1002/wps.20539

El sitio web de la WPA: rico en contenido, excelente en desempeño

El sitio web de la WPA (www.wpanet.org) se ha rediseñado a fondo con características de última generación y ha ido en directo desde octubre de 2015. El sitio web está basado en un diseño reactivo, lo que significa que las dimensiones de sus páginas son modificadas automáticamente, de manera que encajen adecuadamente en las pantallas de diversos dispositivos como teléfonos inteligentes y tabletas.

La galería de medios en el sitio web exhibe las últimas fotos, videos y audios. La galería de fotografías muestra fotografías de congresos internacionales y de otros eventos. La sección sobre videos y audios contiene videos de los discursos de Presidentes de la WPA y otros funcionarios, así como otros videos educativos. La página inicial exhibe anuncios y actualizaciones de congresos mundiales y otros congresos de la WPA que tendrán lugar en un futuro cercano. También se dan a conocer las últimas actualizaciones de la WPA.

La página inicial despliega de manera destacada las últimas noticias de las Asociaciones Integrantes de la WPA, Secciones Científicas, Representantes Zonales y Asociaciones Afiliadas, junto con el Plan de Acción de la WPA¹, el último número de la revista oficial de la WPA World Psychiatry y del boletín de la WPA, junto

con todos los números previos. La sección de e-learning, disponible para todos los usuarios registrados, incluye diversos videos educativos y otros materiales de relevancia clínica.

Un inicio de sesión especialmente diseñado para los miembros del Comité Ejecutivo de la WPA se ha introducido en el sitio web, en el que se cuenta con los detalles de programas y diversos congresos. Se dispone de una característica de conferencia de grupo, en el que todos los miembros del Comité Ejecutivo de la WPA pueden reunirse para discusiones.

La sección educacional del sitio web contiene detalles sobre recursos educativos, aspectos esenciales de las guías internacionales de la WPA para la evaluación diagnóstica, junto con una galería educacional para el público que incluye varios artículos sobre trastornos mentales comunes. El sitio web también proporciona información sobre la forma de integrarse a la sección científica de la WPA, detalles sobre las diversas secciones y una lista de titulares de cargos. El sitio web está vinculado con medios sociales como Twitter, Facebook y el canal YouTube de WPA.

World Psychiatry, la revista oficial de la WPA, a menudo es visitada en nuestro sitio web. El nuevo factor de impacto de la revista es 26.561, consolidando su posi-

ción como la número uno entre las revistas psiquiátricas de todo el mundo. La revista ahora es la número uno en el Índice de Citas de Ciencias Sociales (SSCI) en general. Están disponibles para descarga gratuita los números anteriores a 2002, junto con las traducciones en varios idiomas.

Se dispone de varios documentos recientes de la WPA sobre el sitio web, que incluyen declaraciones de postura de la WPA, sobre buena práctica psiquiátrica, trastornos por uso de sustancias, salvaguarda de niños, funciones y responsabilidades del psiquiatra en el Siglo XXI, salud mental y bienestar de los psiquiatras, competencia cultural en la asistencia psiquiátrica, derechos de niños y adultos con discapacidad intelectual, salud mental en el lugar de trabajo, salud mental electrónica y salud mental de personas sin hogar.

La relevancia del sitio y la popularidad de su contenido se documentan por el hecho de que constantemente ha permanecido en el alto rango 6 del buscador Google. Este es un algoritmo que utiliza Google y que mide cuántos enlaces dirigen a un sitio web o página web, y lo que es más importante, la calidad y la importancia de los sitios que proporcionan estos enlaces.

El informe de desempeño de nuestro sitio web para el año 2017 es testimonio de su influencia creciente. Ha habido un

total de 121.776 visitantes, con 87.866 nuevos y 15.204 que regresan. Los usuarios visitaron el sitio desde 205 países diferentes y desde 8.003 diferentes ciudades en todo el mundo. Los usuarios máximos (33%) correspondían al grupo de edad de 25 a 34 años.

En el futuro, será necesario el lanzamiento de las aplicaciones para móviles de la WPA para versiones Android e iOS. Estamos planeando finalizar los diseños de las aplicaciones y su alcance. También se está contemplando la transmisión en directo utilizando el canal de YouTube de WPA con un enlace a nuestro sitio web. La transmisión directa de diversas reuniones y congresos podrá por tanto llegar a audiencias mucho más amplias. Otros planes son la optimización en buscadores (SEO) más agresiva, para aumentar la publicidad y el alcance del sitio, lo que hará que el sitio web aparezca entre los primeros resultados de búsqueda en Google.

La contribución de la WPA a la producción del capítulo sobre trastornos mentales, de la conducta o del neurodesarrollo de la ICD-11

La WPA ha estado apoyando activamente a la Organización Mundial de la Salud (WHO) para la producción del capítulo sobre trastornos mentales, de la conducta o del neurodesarrollo de la 11ª edición de la Clasificación Internacional de las Enfermedades y Problemas de Salud Relacionados (ICD-11).

Las Asociaciones Integrantes de la WPA han participado en la Encuesta Global de Actitudes de los Psiquiatras hacia la Clasificación de los Trastornos Mentales por la WPA/WHO, cuyos resultados han influido significativamente en el proceso de desarrollo del capítulo. La encuesta incluyó la participación de 4.887 psiquiatras en 44 países, siendo la encuesta internacional más extensa y más amplia que se haya realizado sobre las actitudes de los psiquiatras hacia la clasificación de los trastornos mentales. A través de la encuesta, los psiquiatras proporcionaron un sólido apoyo de un interés en la utilidad clínica, lo cual en efecto fue el principal objetivo de la elaboración del nuevo sistema diagnóstico. Más de dos tercios de los participantes también indicaron que preferirían un sistema de guía flexible que permitiese la variación cultural y el criterio clínico, por contraposición a un sistema basado en criterios operacionales estrictos, una preferencia que de hecho se ha reflejado en la estructura de la ICD-11.

Varias asociaciones integrantes de la WPA y expertos han estado participando en los estudios de campo de la ICD-11. Estos incluyen los llamados estudios de campo formativos (cuyo propósito es guiar

las decisiones sobre la estructura básica y contenido de la clasificación al explorar la conceptualización de los profesionales clínicos de las interrelaciones entre las categorías de los trastornos mentales); los estudios de campo basados en internet, implementados a través de la Red Global de Práctica Clínica (que utilizó metodología de viñetas para examinar la toma de decisiones clínicas en relación con las categorías diagnósticas y guías de la ICD-11 propuestas); los estudios de campo basados en la clínica (o de implementación ecológica) (realizados para evaluar la fiabilidad y la utilidad clínica de las guías diagnósticas con pacientes reales).

Varios funcionarios y expertos de la WPA han servido de directivos o miembros de los grupos de trabajo de la ICD-11. Los presidentes han sido W. Gaebel (Grupo de Trabajo sobre Trastornos Psicóticos), M. Maj (Grupo de Trabajo sobre Trastornos Afectivos y por Ansiedad), P. Tyrer (Grupo de Trabajo sobre Trastornos de la Personalidad), L. Salvador-Carulla (Grupo de Trabajo sobre Discapacidades Intelectuales), O. Gureje (Grupo de Trabajo sobre Problemas Somáticos y Trastornos Disociativos) y D. Stein (Grupo de Trabajo sobre Trastornos Obsesivo-Compulsivos y Relacionados). El profesor M. Maj ha representado a la WPA en la Consejo Asesor Internacional para la ICD-11.

Una serie de conferencias, simposios y seminarios sobre diversos temas relacionados con el desarrollo de la ICD-11 han tenido lugar en el 16º y 17º Congresos Mundiales de Psiquiatría, teniendo lugar respectivamente en Madrid y Berlín. Los

Como editor del sitio web, el Secretario General de la WPA trabaja bajo la guía y el apoyo del Comité Ejecutivo de la WPA, la Junta, el Consejo y todos los demás componentes de la WPA²⁻⁴. Nuestro trabajo colaborativo indudablemente hará que el sitio web de la WPA sea un instrumento para marcar el inicio en los cambios progresivos en la psiquiatría y la salud mental.

Roy Abraham Kallivayalil

WPA Secretary General

1. Herrman H. *World Psychiatry* 2017;16: 329-30.
2. Kallivayalil RA. *World Psychiatry* 2015; 14:374-5.
3. Kallivayalil RA. *World Psychiatry* 2017; 16:114.
4. Kallivayalil RA. *World Psychiatry* 2017; 16:330-1.

DOI:10.1002/wps.20540

seminarios en particular, representaron una oportunidad única para los psiquiatras de muchos países de familiarizarse directamente con las diversas secciones del sistema y ejercicio diagnóstico en la aplicación de las descripciones clínicas y guías diagnósticas de la ICD-11.

World Psychiatry ha sido uno de los principales conductos a través de los cuales la comunidad psiquiátrica internacional se ha estado informando sobre el desarrollo de la ICD-11. En particular, la revista ha acogido algunos de los principales documentos que resumen la filosofía de todo el proceso y la estructura del sistema diagnóstico, así como los múltiples artículos que abordan secciones específicas de la clasificación, lo mismo que artículos individuales o foros sobre temas generales de la clasificación en psiquiatría. Se pueden encontrar varios ejemplos en números recientes de la revista¹⁻¹⁵. Todas estas contribuciones se pueden descargar gratuitamente del sitio web de la WPA (www.wpanet.org).

Mario Luciano

WHO Collaborating Center for Research and Training in Mental Health, University of Campania "L. Vanvitelli", Naples, Italy.

1. Reed GM, First MB, Medina-Mora ME et al. *World Psychiatry* 2016;15:112-3.
2. Reed GM, Drescher J, Krueger RB et al. *World Psychiatry* 2016;15:205-21.
3. Gureje O, Reed GM. *World Psychiatry* 2016;15:291-2.
4. Maciejewski PK, Maercker A, Boelen PA et al. *World Psychiatry* 2016;15:266-75.
5. Mann K, Fauth-Bühler M, Higuchi S et al. *World Psychiatry* 2016;15:297-8.

6. Leibenluft E. *World Psychiatry* 2017;16:100-1.
7. Silove D, Manicavasagar V, Pini S. *World Psychiatry* 2016;15:113-5.
8. Bucci P. *World Psychiatry* 2017;16:115-6.
9. Steardo L Jr. *World Psychiatry* 2017; 16:331-2.
10. Jablensky A. *World Psychiatry* 2016;15: 26-31.
11. Kendler KS. *World Psychiatry* 2016;15:5-12.
12. Maj M. *World Psychiatry* 2016;15:193-4.
13. Frances A. *World Psychiatry* 2016;15:32-3.
14. Tandon R. *World Psychiatry* 2016;15:133-4.
15. van Os J, Reininghaus U. *World Psychiatry* 2016;15:118-24.

DOI:10.1002/wps.20541

